發明專利說明書

200540142

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：94106527

※ 申請日期：94.3.4　　※IPC 分類：~~C07D~~ C07C 235/00, A61P 3/00

一、發明名稱：（中文/英文）

具有黑色素濃縮荷爾蒙(MCH)拮抗活性之新β-酮醯胺化合物，及包含彼之藥物

NEW β-KETOAMIDE COMPOUNDS WITH MCH ANTAGONISTIC ACTIVITY AND MEDICAMENTS COMPRISING THESE

二、申 請 人：（共1人）

姓名或名稱：（中文/英文）

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：（中文/英文）

1. 漢茲　哈蒙
   HAMMANN, HEINZ
2. 漢茲-傑德　卡雷斯
   KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：（中文/英文）

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國　籍：（中文/英文）

德國 GERMANY

三、發明人：（共 9 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 傑拉德　猶庚　羅斯
ROTH, GERALD JUERGEN

2. 菲利浦　拉斯登伯格
LUSTENBERGER, PHILIPP

3. 德克　史登坎珀
STENKAMP, DIRK

4. 史蒂芬　喬治　慕勒
MUELLER, STEPHAN GEORG

5. 妥斯添　列曼-霖茲
LEHMANN-LINTZ, THORSTEN

6. 瑪庫斯　史勤德勒
SCHINDLER, MARCUS

7. 里奧　湯瑪斯
THOMAS, LEO

8. 拉夫　R　H　臘茲
LOTZ, RALF R. H.

9. 馬可　杉塔哥斯堤諾
SANTAGOSTINO, MARCO

國　籍：（中文/英文）

1.3.-8.均德國　GERMANY

2.瑞士　SWITZERLAND

9.義大利　ITALY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2004年03月06日；102004010893.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新β-酮胺化合物、其生理學上可接受之鹽以及其作為MCH拮抗劑之用途及其在製備適於預防及/或治療由MCH引起或以某些其他方式與MCH有因果關聯之症狀及/或疾病的醫藥製劑中之用途。本發明進一步係關於根據本發明之化合物用於影響哺乳動物飲食行為及減輕體重及/或預防體重增加之用途。本發明亦關於含有根據本發明之化合物的組合物及藥物及製備其之方法。本發明之額外目的係關於製備根據本發明之化合物的方法。

【先前技術】

對一切活體生物來說，食物攝入及其在體內的轉化為生命之必要部分。因此，食物攝入及轉化的偏差一般會導致問題以及疾病。近數十年來，人群(尤其在工業化國家)生活方式及營養之改變已促進了病態超重(亦稱之為過胖或肥胖症)。在患病人群中，肥胖症直接導致移動性受限及生活品質降低。額外因素為肥胖症常導致諸如糖尿病、血脂異常、高血壓、動脈硬化及冠心病之其他疾病。此外，僅高體重亦會向支援及移動裝置施加增加之壓力，其可導致諸如關節炎或骨關節炎之慢性疼痛及疾病。因此，肥胖症為社會之嚴重健康問題。

術語肥胖症意謂脂肪組織在體內之過剩。就此而論，肥胖症基本可看作導致健康風險之增高程度肥胖。正常個體及肥胖症患者之間無明顯區別，但推斷伴隨肥胖症之健康

風險隨肥胖程度增加而持續升高。為簡潔之故，在本發明中較佳將身體品質指數(BMI)(其係由以公斤計之量測體重除以身高(以公尺計)之平方來定義)高於值25且更特別地高於30的個體認作肥胖症患者。

除身體活動及營養改變外，當前無有效減輕體重之令人信服的治療選擇方案。然而，因為肥胖症為嚴重且甚至威脅生命之疾病進展中的主要風險因素，因此可以使用預防及/或治療肥胖症之醫藥活性物質更為重要。一種新近所提議之方法為於治療上使用MCH拮抗劑(尤其參見WO 01/21577、WO 01/82925)。

黑色素濃縮荷爾蒙(MCH)為由19個胺基酸組成之環狀神經肽。其主要在哺乳動物之下視丘中合成且藉由下視丘神經元之投射作用自下視丘行至腦之其他部分。在人類中經由兩個來自與視紫質相關之GPCR家族的不同G-蛋白-偶合受體(GPCR)(即MCH受體1及2(MCH-1R、MCH-2R)調節其生物學活性。

對動物模型中MCH之功能的調研已為肽在調節能量平衡中之作用(即改變代謝活動及食物攝入[1,2])提供了良好跡象。例如，將MCH經心室內投與大鼠後，與對照組動物相比該組大鼠食物攝入量增加。額外，當給予高脂肪飲食時，基因轉殖大鼠比對照組動物產生更多的MCH，其反應是與不具有經實驗改變之MCH含量的動物相比顯著增加更多體重。亦發現增長之食慾階段與大鼠下視丘中之MCH mRNA數量之正相關。然而，以MCH基因剔除小鼠進行之實驗在

展示MCH功能中尤其重要。神經肽損失導致脂肪量減少之羸瘦動物，其攝入之食物顯著少於對照組動物。

推斷齧齒類中MCH之厭食效應係經$G_{\alpha s}$-偶合之MCH-1R[3-6]調節，不同於靈長類、白鼬及狗，迄今為止在齧齒類中尚未發現第二種MCH受體亞型。基因剔除小鼠的MCH-1R損失導致較低脂肪品質、增加之能量轉化，且與對照組動物相比當餵食高脂肪飲食時其重量並未增加。MCH系統在調節能量平衡中之重要性的另一跡象係產生自受體拮抗劑(SNAP-7941)[3]實驗。在長期試驗中，經拮抗劑處理之動物損失大量重量。

除其厭食效應外，在大鼠行為實驗[3]中MCH-1R拮抗劑SNAP-7941亦達成額外的抗焦慮及抗抑鬱效應。因此，有明確跡象表明MCH-MCH-1R系統不但涉及調節能量平衡而且還涉及情感。

文獻：

1. *Qu, D.*等人的*A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature, 1996. 380(6571)*：第243-7頁。

2. *Shimada, M.* 等人的 *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. Nature,* 1998. 396(6712)：第670-4頁。

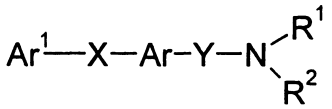
3. *Borowsky,B.* 等人的 *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. Nat Med, 2002. 8(8)*：第825-30頁。

4. *Chen, Y.* 等人的 *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity. Endocrinology,* 2002. 143(7)：第2469-77頁。

5. *Marsh, D.J.* 等人的 *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A,* 2002. 99(5)：第3240-5頁。

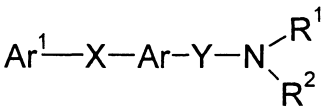
6. *Takekawa, S.* 等人的 *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist.* 2002. 438(3)：第129-35頁。

在專利文獻中建議某些胺化合物作為MCH拮抗劑。因此，WO 01/21577(Takeda)描述尤其作為用於治療肥胖症之MCH拮抗劑的下式之化合物



其中Ar^1表示環基，X表示間隔基，Y表示鍵或間隔基，Ar表示可與非芳香環稠合之芳香環，R^1及R^2各自獨立表示H或烴基，同時R^1及R^2連同鄰近N原子可形成含N-雜環且R^2與Ar亦可形成螺環，R連同鄰近N原子及Y可形成含N-雜環。

此外，WO 01/82925(Takeda)亦描述作為用於治療肥胖症之MCH拮抗劑的下式之化合物



其中Ar^1表示環基，X及Y表示間隔基，Ar表示視情況經取代之稠合多環芳香環，R^1及R^2各自獨立表示H或烴基，同時R^1及R^2連同鄰近N原子可形成含N-雜環且R^2連同鄰近N原子及Y可形成含N-雜環。

【發明內容】

本發明之目的

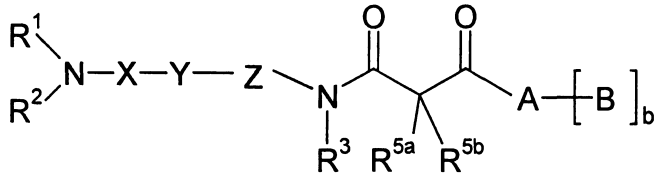
本發明之目的係提供新β-酮醯胺化合物，尤其為有效作為MCH拮抗劑之新β-酮醯胺化合物。

本發明亦著手提供可用於影響哺乳動物之飲食習慣及達成體重減輕(尤其為哺乳動物)及/或預防體重增加之新β-酮醯胺化合物。

本發明進一步著手提供適於預防及/或治療由MCH引起或者與MCH有因果聯繫之症狀及/或疾病之新醫藥組合物。詳言之，本發明之目的係提供用於治療代謝失調症之醫藥組合物，該等代謝失調症諸如肥胖症及/或糖尿病以及與肥胖症及糖尿病有關之疾病及/或失調症。本發明之其他目的係涉及論證根據本發明之化合物的有利用途。本發明亦著手提供製備根據本發明之醯胺化合物的方法。對熟練者而言，本發明之其他目的自前述及隨後之評論將隨即顯而易見。

本發明之主題

本發明首先係關於通式I之β-酮醯胺化合物、其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物及其鹽



I

其中

R^1、R^2各自獨立表示H、視情況經基團R^{11}單或多取代之C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，同時5-、6-或7-員環烷基之位置3或4上之-CH_2-基團可經-O-、-S-或-NR^{13}-置換，或者苯基或吡啶基視情況經基團R^{20}單或多取代及/或經硝基單取代，或者R^1及R^2形成C_{2-8}-伸烷基橋，其中

-一或兩個-CH_2-基團可各自獨立經-CH=N-或-CH=CH-置換及/或

-一或兩個-CH_2-基團可各自獨立經-O-、-S-、-SO-、-(SO_2)-、-C(=CH_2)-或-NR^{13}-以雜原子不直接接合在一起且基團-CO-不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之方式置換，

同時在上文所定義之伸烷基橋中一或多個H原子可經R^{14}置換，且

上文所定義之伸烷基橋可經一或兩個相同或不同的碳環基或雜環基Cy取代使得伸烷基橋與基團Cy之間的鍵係以下列方式形成：

-經由單鍵或雙鍵，

-經由形成螺環系統之共同C原子，

-經由兩個形成稠合雙環系統之共同鄰近C及/或N原子或

-經由三個或三個以上形成橋環系統之C及/或N原子，

R^3表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-4}-烷基或苯基-C_{1-3}-烷基，

X表示C_{1-8}-伸烷基橋，其中

-不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之-CH_2-基團可經-CH=CH-或-C≡C-置換，及/或

-不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之一或兩個非鄰近-CH_2-基團可各自獨立經-O-、-S-、-(SO)-、-(SO_2)-、-CO-或-NR^4-以各狀況下兩個O、S或N原子或O及S原子不直接接合在一起之方式置換，

同時橋X可連接至R^1上，包括鍵接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，同時橋X亦可額外連接至R^2上，包括連接至R^2及X上之N原子從而形成雜環基，且

同時以額外C_{1-4}-伸烷基橋可將伸烷基橋之兩個C原子或C及N原子接合在一起，且

不直接連接至雜原子上之C原子可經R^{10}取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可經一或兩個相同或不同的選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基之取代基取代，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，且

Z表示單鍵或-$CR^{7a}R^{7b}$-$CR^{7c}R^{7d}$-，

Y具有賦予Cy之含義之一，

同時R^1可連接至Y上，包括基團X及連接至R^1及X上之N原子從而形成與Y稠合的雜環基，及/或

X可連接至Y上以形成與Y稠合的碳環基或雜環基，且

A具有賦予Cy之含義之一，

B具有賦予Cy之含義之一，

b具有值0或1，

Cy表示選自下列含義之一之碳環基或雜環基：

-飽和3-至7-員碳環基，

-不飽和4-至7-員碳環基，

-苯基，

-具有作為雜原子之N、O或S原子的飽和4-至7-員或不飽和5-至7-員雜環基，

-具有作為雜原子之兩個或兩個以上N原子或一或兩個N原子及一個O或S原子的飽和或不飽和5-至7-員雜環基，

-具有一或多個相同或不同的選自N、O及/或S之雜原子的芳族雜環5-或6-員基團，

同時上述4-、5-、6-或7-員基團可經由兩個共同鄰近C原子與苯環或吡啶環稠合，且

在上述5-、6-或7-員基團中一或兩個非鄰近-CH_2基團可各自獨立經-CO-、-C(=CH_2)-、-(SO)-或-(SO_2)-基團置換，且

上述飽和6-或7-員基團亦可作為具有亞胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-亞胺基、亞甲基、C_{1-4}-烷基-亞甲基或二-(C_{1-4}-烷基)-亞甲基橋之橋環系統存在，且

上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，在苯基狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R^{21}取代，

R^4具有賦予R^{17}之含義之一或表示C_{3-6}-烯基或C_{3-6}-炔基，

R^{5a}、R^{5b}各自獨立表示H、C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、CF_3、F或Cl，同時表示烷基之R^{5a}及R^{5b}可接合在一起使得與R^{5a}及R^{5b}所鍵接之C原子一起形成C_{3-7}-環烷基，

R^{7a}、R^{7c}各自獨立表示H、F、Cl、C_{1-4}-烷基或CF_3，

R^{7b}、R^{7d}各自獨立表示H、F、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基或CF_3，

同時表示烷基之R^{7a}及R^{7b}可接合在一起使得與R^{7a}及R^{7b}所鍵接之C原子一起形成C_{3-7}-環烷基，及/或

表示烷基之R^{7c}及R^{7d}可接合在一起使得與R^{7c}及R^{7d}所鍵接之C原子一起形成C_{3-7}-環烷基，或

表示烷基之R^{7b}及R^{7d}可接合在一起使得與R^{7b}及R^{7d}所鍵接之兩個C原子一起形成C_{3-7}-環烷基；

R^{10}表示羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{1-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷氧基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{1-3}-烷氧基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基或環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-羰基，

R^{11}表示C_{1-3}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O-、

R^{15}-O-C_{1-3}-烷基-、R^{15}-O-CO-、R^{15}-CO-O-、氰基、$R^{16}R^{17}N$-、$R^{18}R^{19}N$-CO-或Cy,

R^{13}具有賦予R^{17}之含義之一，

R^{14}表示鹵素、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O-、R^{15}-O-CO-、R^{15}-CO、R^{15}-CO-O-、$R^{16}R^{17}N$-、$R^{18}R^{19}N$-CO-、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-NH-、R^{15}-SO_2-NH、R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-O-C_{1-3}-烷基、$R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-烷基、$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-烷基或Cy-C_{1-3}-烷基-，

R^{15}表示H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或吡啶基-C_{1-3}-烷基，

R^{16}表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基、C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-3}-烷基、胺基-C_{2-6}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-6}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基或環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-6}-烷基，

R^{17}具有賦予R^{16}之含義之一，或者其表示

苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基、二氧戊環-2-基、C_{1-4}-烷基羰基、羥基-羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基羰基胺基-C_{2-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基羰基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷基磺醯基、C_{1-4}-烷基磺醯基胺基-C_{2-3}-烷基或N-(C_{1-4}-烷基磺醯基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基-，

R^{18}、R^{19}各自獨立表示H或C_{1-6}-烷基，

R^{20}表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-4}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有賦予R^{22}之含義之一，

R^{21}表示C_{1-4}-烷基、羥基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-6}-烷基、C_{1-4}-烷基胺基-C_{2-6}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-6}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-羰基、C_{1-4}-烷氧基-羰基或C_{1-4}-烷基磺醯基，

R^{22}表示苯基-C_{1-3}-烷氧基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷基羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-烷基-胺基-羰基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-羰基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-4}-烷基-胺基羰基、苯基-胺基-羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、C_{1-4}-烷基-羰基-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、苯基-C_{1-3}-烷基胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-苯基-C_{1-3}-烷基-胺基、乙醯胺基、丙醯胺基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲基-胺基、羥基-C_{1-3}-烷基胺基羰基、(4-嗎啉基)-羰基、(1-吡咯啶基)-羰基、(1-哌啶基)-羰基、(六氫-1-氮呯基)-羰基、(4-甲基-1-哌嗪基)-羰基、胺基羰基胺基或C_{1-4}-烷基胺基羰基-胺基，

同時在上述基團及基中，尤其是在X、R^1至R^4、R^{10}、R^{11}、R^{13}至R^{22}中，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代及/或在各狀況下一或多個苯環可額外各自獨

立包含一、二或三個選自基團F、Cl、Br、I、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C_{1-3}-烷基胺基、二-(C_{1-3}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基胺基-C_{1-3}-烷基及二-(C_{1-3}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基之取代基及/或可經硝基單取代，且

在各狀況下所存在之羧基的H原子或鍵結於N原子上的H原子可經能活體內斷裂之基團置換。

包括生理學上可接受之鹽的根據本發明之化合物作為MCH受體(尤其為MCH-1受體)之拮抗劑尤其有效，且在MCH受體結合研究中展現出非常好的親和力。額外，根據本發明之化合物對於MCH受體具有高至非常高的選擇性。根據本發明之化合物通常具有低毒性，其係經口途徑良好吸收且具有良好的腦內傳遞性，尤其為腦可達性。

本發明亦關於個別光學異構體形式之化合物、互變異構體形式及游離鹼形式或具有藥理學上安全之酸的相應酸加成鹽形式的個別非對映異構體、對映異構體或消旋體之混合物。本發明之主題亦包括根據本發明之化合物(包括其鹽)，其中一或多個氫原子經氘置換。

本發明亦包括如上文及下文所述之根據本發明之β-酮醯胺化合物的生理學上可接受之鹽。

本發明亦涵蓋含有至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽視情況連同一或多種生理學上可接受之賦形劑的組合物。

本發明亦涵蓋含有至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明亦關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於影響哺乳動物飲食行為之用途。

本發明亦關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於減輕哺乳動物體重及/或預防體重增加之用途。

本發明亦關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備具有MCH受體拮抗活性(尤其是具有MCH-1受體拮抗活性)之醫藥組合物之用途。

此外，本發明係關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備適於預防及/或治療由MCH引起或者與MCH有因果聯繫之症狀及/或疾病之醫藥組合物之用途。

本發明亦關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備適於預防及/或治療代謝失調症及/或飲食失調症之醫藥組合物之用途，該等失調症尤其為肥胖症、貪食症、神經性貪食症、惡病質、厭食症、神經性厭食症及暴食症。

本發明亦關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備適於預防及/或治療與肥胖症有關之疾病及/或失調症之醫藥組合物之用途，該等疾病及/或失調症尤其為糖尿病(特別是II型糖尿病)、糖尿病併發

症(包括糖尿病性視網膜病、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病)、抗胰島素症、葡萄糖耐受性異常、腦出血、心臟功能不足、心血管疾病(尤其為動脈硬化及高血壓)、關節炎及膝關節炎。

此外，本發明係關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備適於預防及/或治療高血脂、蜂窩組織炎、脂肪堆積、惡性肥大細胞增多症、全身性肥大細胞增多症、情緒失調症、情感失調症、抑鬱症、焦慮症、睡眠失調症、生殖失調症、性功能失調症、記憶失調症、癲癇症、各種癡呆形式及荷爾蒙失調症之醫藥組合物之用途。

本發明之另一目的為至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備適於預防及/或治療諸如尿失禁、尿頻、尿急、夜尿症及遺尿之排尿失調症之醫藥組合物之用途。

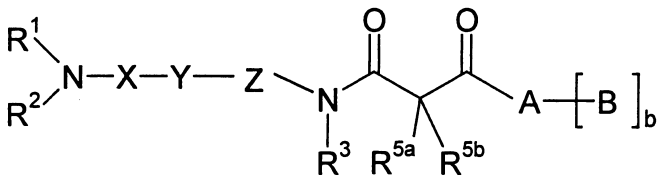
本發明進一步係關於至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於製備適於預防及/或治療依賴性及/或戒斷症狀之醫藥組合物之用途。

此外，本發明係關於製備根據本發明之醫藥組合物之方法，其特徵為以非化學方法將至少一種根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或根據本發明之鹽併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

本發明進一步係關於含有選自根據本發明之β-酮醯胺化合物及/或相應鹽之第一活性物質及選自由治療糖尿病之

活性物質、治療糖尿病併發症之活性物質、治療肥胖症之活性物質(較佳不同於MCH拮抗劑)、治療高血壓之活性物質、治療血脂異常或高血脂(包括動脈硬化)之活性物質、治療關節炎之活性物質、治療焦慮狀態之活性物質及治療抑鬱症之活性物質組成之群之第二活性物質視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明亦關於製備式I之β-酮醯胺化合物的方法，

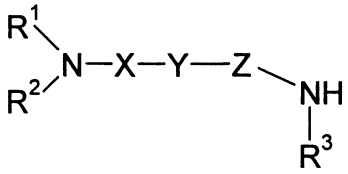


I

其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2、R^3、R^{5a}及R^{5b}具有上文及下文所賦予之含義，

其中，在溶劑或溶劑混合物中於至少一種鹼存在下，

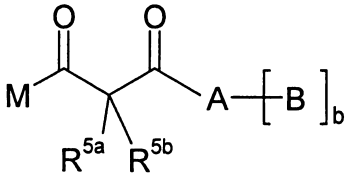
使式A1之胺化合物，



A1

其中X、Y、Z、R^1、R^2及R^3具有上文及下文所賦予之含義，

與式A2之羧酸化合物或羧酸衍生物



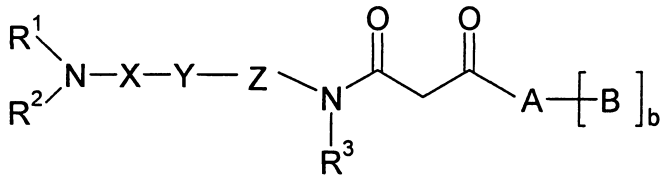
A2

其中A、B、b、R^{5a}及R^{5b}係如上文所定義，

且基團M表示OH、Cl、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基或C_{1-6}-烷基-COO-，

發生反應。

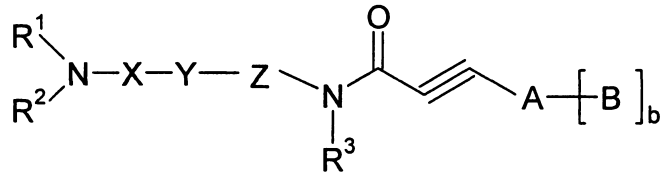
本發明進一步係關於製備式I之β-酮醯胺化合物之方法，



I

其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2及R^3具有上文及下文所賦予之含義，

其中，在溶劑或溶劑混合物中且視情況於活化親核體存在下，藉由添加酸或鹼來水解式B1之丙炔酸醯胺化合物



B1

其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2及R^3係如上文所定義。

根據本發明之合成中所用之起始物料及中間產物(尤其為式A1、A2及B1之化合物)亦為本發明之主題。

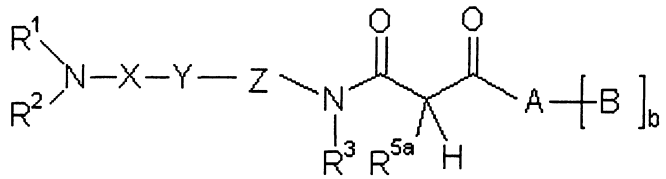
【實施方式】

除非另有規定，否則尤其為A、B、X、Y、Z、R^1至R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{10}、R^{11}、R^{13}至R^{22}的基團、殘基及取代基及指數b具有上文所賦予之含義。

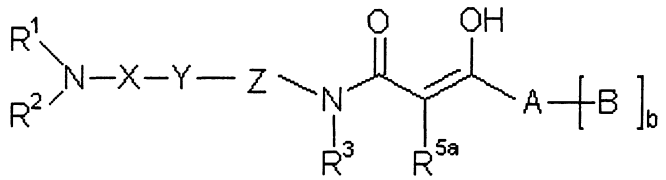
若基團、殘基及/或取代基不止一次出現於化合物中，則在各狀況下其可具有相同或不同含義。

根據本發明，亦包括式I化合物的互變異構體，尤其為由式I所表示之酮形式之烯醇互變異構體。

若R^{5b}表示H原子，則根據本發明包括以下化合物，同時式I(酮)指示酮形式且式I(烯醇)指示有關之烯醇形式：



I(酮)



I(烯醇)

在下文所述之實施例及實例中，僅明確地提及酮形式；根據本發明，可由任何熟習此項技術者容易地獲得的相應烯醇形式亦包括於每種狀況中。

在各狀況下，基團R^{5a}、R^{5b}之尤佳定義各自獨立為H、F、Cl、CF_3、甲基、乙基，尤其為H、F、甲基、乙基，H、F、甲基尤佳。根據另一較佳實施例，表示甲基之R^{5a}及R^{5b}接合在一起使得與R^{5a}及R^{5b}所鍵接之C原子一起形成環丙基。

尤其最佳地，R^{5a}、R^{5b}表示H。

取代基R^3之較佳含義為H、C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-環烷基或C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基；尤其為H或C_{1-3}-烷基。R^3尤佳地表示H或甲基，尤其為H。

取代基R^1及R^2作為獨立基團可具有上文及下文所賦予之含義或者可相互連接為橋。為簡潔之故，將首先描述作為獨立基團之R^1及R^2之較佳含義，且然後賦予相互連接以形成橋之基團R^1及R^2之較佳含義。因此，根據本發明之較佳化合物具有下述作為獨立基團之R^1及R^2之較佳含義其中之

一以及下述作為彼此連接以形成橋之基團之R^1及R^2的較佳含義其中之一。

若R^1及R^2不經由伸烷基橋彼此接合在一起，則R^1及R^2較佳各自獨立表示視情況經基團R^{11}單或多取代之C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，同時5-、6-或7-員環烷基之位置3或4上之$-CH_2-$基團可經-O-、-S-或$-NR^{13}-$置換，或者苯基或吡啶基視情況經基團R^{20}單或多取代及/或經硝基單取代，同時基團R^1及R^2其中之一亦可表示H。

在基團R^1及R^2中，一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子可各自獨立經Cl、Br或CN單取代。

基團R^{11}之較佳含義為C_{1-3}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O-、氰基、$R^{16}R^{17}N-$、C_{3-7}-環烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、吡咯啶基、-N-(C_{1-4}-烷基)-吡咯啶基、哌啶基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶基、苯基及吡啶基，同時在上述基團及殘基中一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子可各自獨立經Cl、Br或CN單取代，且上述環基在一或多個C原子上可經R^{20}單或多取代，在苯基狀況下可額外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R^{21}取代。若R^{11}具有R^{15}-O-、氰基、$R^{16}R^{17}N-$或環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基之含義之一，則經R^{11}取代之烷基或環烷基的C原子較佳不直接連接至雜原子上，諸如基團-N-X。

基團R^1、R^2較佳各自獨立表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-5}-烯基、C_{3-5}-炔基、C_{3-7}-環烷基、羥基-C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、(羥基-C_{3-7}-環烷基)-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{2-4}-烷基、

NC-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基、羥基-C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基-C_{1-4}-烷基、羧基-C_{1-4}-烷基、胺基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-4}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-4}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-4}-烷基、吡咯啶-3-基、N-(C_{1-4}-烷基)-吡咯啶基、吡咯啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-吡咯啶基-C_{1-3}-烷基、哌啶-3-基或-4-基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶-3-基或-4-基、哌啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶基-C_{1-3}-烷基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、四氫哌喃基-C_{1-3}-烷基、四氫呋喃-3-基、四氫呋喃基-C_{1-3}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或吡啶基-C_{1-3}-烷基，同時在上述基團及殘基中，一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子(尤其為一個C原子)可各自獨立經Cl或Br單取代，且苯基或吡啶基可經基團R^{20}單或多取代及/或經硝基單取代。上述環烷基環較佳可經選自羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基(尤其為羥基、羥甲基、甲基及甲氧基)之取代基單或多取代。定義羥基-C_{2-4}-烷基及C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基中之C_{2-4}-烷基橋較佳地可額外經羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基(尤其為羥基、羥甲基、甲基及甲氧基)單取代。上述苯基或吡啶基之較佳取代基係選自F、Cl、Br、I、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C_{1-3}-烷基胺基、二-(C_{1-3}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基胺基-C_{1-3}-烷基及二-(C_{1-3}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基，同時苯基亦可經硝

基單取代。

基團R^1及/或R^2之尤佳之定義係選自H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、四氫哌喃-3或-4-基、四氫哌喃基-C_{1-3}-烷基、哌啶-3-基或-4-基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶-3-基或-4-基、哌啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶基-C_{1-3}-烷基、苯基、吡啶基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基、胺基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-4}-烷基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-4}-烷基，同時環烷基環可經選自羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基(尤其為羥基、羥甲基、甲基及甲氧基)之取代基單、二或三取代，且定義羥基-C_{2-4}-烷基及C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基中之C_{2-4}-烷基橋可額外經羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基(尤其為羥基、羥甲基、甲基或甲氧基)單取代，且烷基可經F單或多取代及/或經Cl單取代。

基團R^1及/或R^2之尤佳定義亦選自H、C_{1-4}-烷基、C_{3-5}-烯基、C_{3-5}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-3}-烷基、吡啶基及苯甲基，同時烷基、環烷基或環烷基烷基可經羥基單或二取代、經F單或多取代或者經Br、Cl或CN單取代，且基團R^1及R^2其中之一亦可表示H。

尤其最佳之基團R^1及/或R^2係選自H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、丙烯-3-基、丙炔-3-基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、苯基、吡啶基、苯基甲基、吡啶基甲基、四氫哌

喃-4-基、四氫哌喃-4-基-甲基、哌啶-4-基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶-4-基、哌啶-4-基-甲基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶-4-基-甲基，同時上述乙基、丙基及丁基可經胺基、甲基胺基或二甲基胺基單取代或可經羥基、甲氧基或乙氧基單或二取代，且上述環烷基環可經羥基、羥甲基或甲基單或二取代且甲基可經氟單或多取代。

基團R^1及/或R^2之尤其最佳定義之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-羥乙基、2-羥基-丙基、3-羥丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2-甲氧基乙基、3-胺基-丙基、丙烯-3-基、丙炔-3-基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、(1-羥基環-丙基)甲基、苯基、吡啶基、苯基甲基、吡啶基甲基、四氫哌喃-4-基、N-甲基-哌啶-4-基、N-(甲基羰基)-哌啶-4-基及N-(第三丁氧羰基)-哌啶-4-基，同時羥基烷基可額外經羥基取代，且基團R^1、R^2其中之一亦可表示H。

若取代基R^1具有上述較佳含義之一但不為H，則取代基R^2尤其最佳表示H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-羥乙基或2-甲氧基乙基。

尤佳地，基團R^1、R^2中之至少一個且尤其最佳為兩個基團具有不同於H之含義。

若R^1及R^2形成伸烷基橋，則此較佳為C_{3-7}-伸烷基橋，其中

-不鄰近於R^1R^2N-基團之N原子的-CH_2-基團可經-CH=CH-置換，及/或

-較佳不鄰近於R^1R^2N-基團之N原子的-CH_2-基團可經

-O-、-S-、-CO-、-C(=CH_2)-或-NR^{13}-(尤佳經-O-、-S-或-NR^{13}-)以雜原子不直接接合在一起且基團-CO-不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之方式置換，

同時在上文所定義之伸烷基橋中一或多個H原子可經R^{14}置換，且

上文所定義之伸烷基橋可經碳環基或雜環基Cy取代使得伸烷基橋與基團Cy之間的鍵係以下列方式形成：

-經由單或雙鍵，

-經由形成螺環系統之共同C原子，

-經由兩個形成稠合雙環系統之共同鄰近C及/或N原子，或

-經由三個或三個以上形成橋環系統之C及/或N原子。

R^{13}較佳表示H、C_{1-6}-烷基、C_{1-4}-烷基羰基或C_{1-4}-烷氧羰基。R^{13}尤佳表示H或C_{1-6}-烷基，尤其為H、甲基、乙基或丙基。

R^1及R^2亦較佳形成伸烷基橋使得R^1R^2N-表示選自氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-氮呼、2,3,6,7-四氫-1H-氮呼、哌嗪之基團，其中游離亞胺官能團係經R^{13}、哌啶-4-酮、嗎啉及硫代嗎啉取代，

尤其選自吡咯啶、哌啶、哌啶-4-酮、2,5-二氫-1H-吡咯、哌嗪，其中游離亞胺官能團係經R^{13}、嗎啉及硫代嗎啉取代。

同時根據R^1及R^2之一般定義，一或多個H原子可經R^{14}置換及/或上述基團可經一或兩個相同或不同之碳環基或雜

環基Cy以根據R^1及R^2之一般定義所規定之方式取代。用於此目的之尤佳基團Cy為苯基、C_{3-7}-環烷基、氮雜-C_{4-7}-環烷基，尤其為苯基、C_{3-6}-環烷基、環-C_{3-5}-伸烷基亞胺基以及N-C_{1-4}-烷基-(氮雜-C_{4-6}-環烷基)-，同時環基Cy可如所規定經取代。

由R^1及R^2形成之伸烷基橋(其中-CH_2-基團可如規定經置換)可如所述經一或兩個相同或不同之碳環基或雜環基Cy(其可如上文所述經取代)取代。

若伸烷基橋經由單鍵鍵接至基團Cy上，則Cy較佳係選自由下列各物組成之群：C_{3-7}-環烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、哌嗪基、1H-咪唑、噻吩基及苯基，尤其為C_{3-6}-環烷基、吡咯啶基、哌啶基及哌嗪基，其可如規定經取代，且在各狀況下N原子尤其可經C_{1-4}-烷基取代。

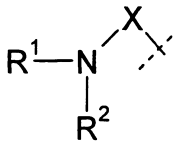
若伸烷基橋經由共同C原子鍵接至基團Cy上從而形成螺環系統，則Cy較佳係選自由下列各物組成之群：C_{3-7}-環烷基、氮雜-C_{4-8}-環烷基、噁-C_{4-8}-環烷基、2,3-二氫-1H-喹唑啉-4-酮，尤其為環戊基及環己基，其可如規定經取代，且在各狀況下N原子尤其可經C_{1-4}-烷基取代。

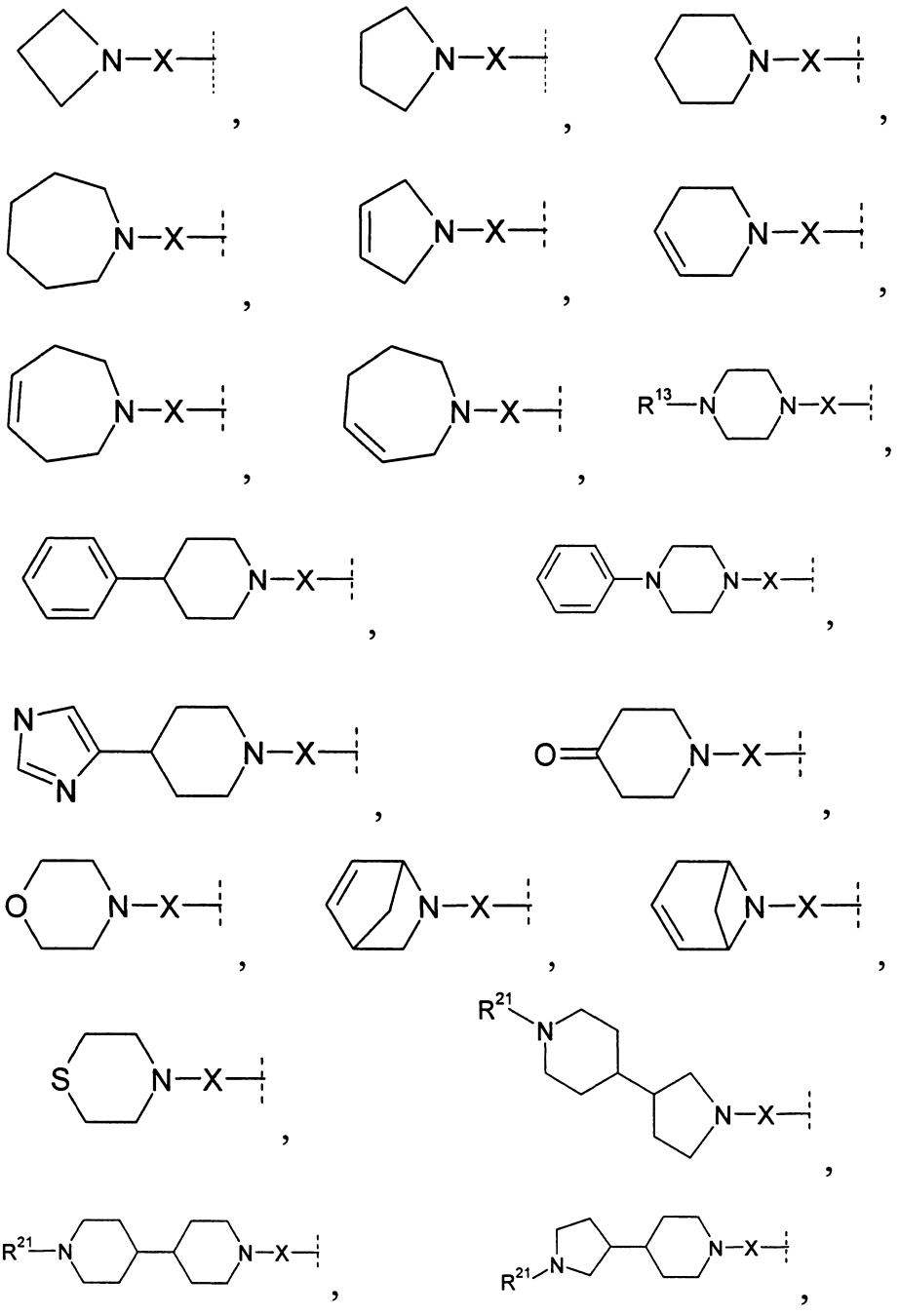
若伸烷基橋經由兩個共同鄰近C及/或N原子鍵接至基團Cy上從而形成稠合雙環系統，則Cy較佳係選自由下列各物組成之群：C_{4-7}-環烷基、氮雜-C_{4-7}-環烷基、苯基、噻吩基，尤其為苯基及吡咯啶基，其可如規定經取代，且在各狀況下N原子尤其可經C_{1-4}-烷基取代。

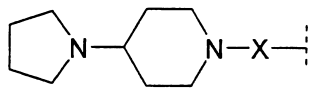
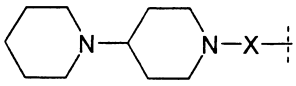
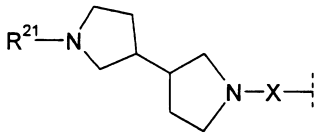
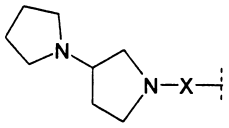
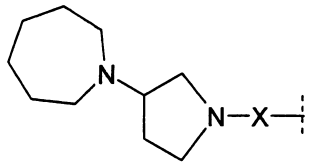
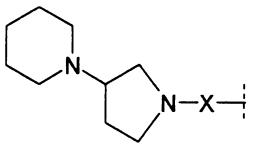
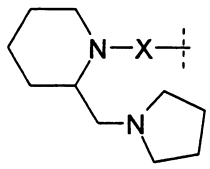
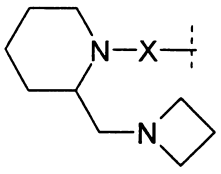
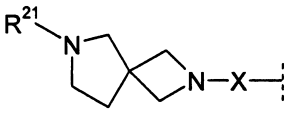
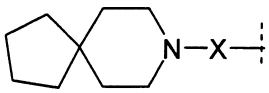
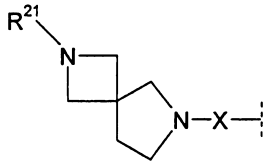
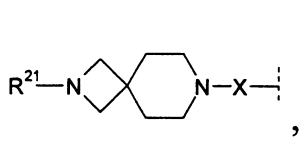
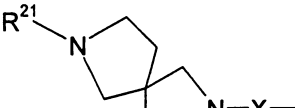
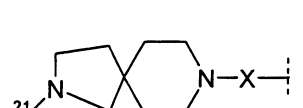
若伸烷基橋經由三個或三個以上C及/或N原子鍵接至基

團Cy上從而形成橋環系統，則Cy較佳表示C_{4-8}-環烷基或氮雜-C_{4-8}-環烷基。

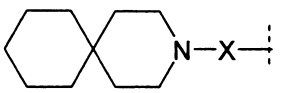
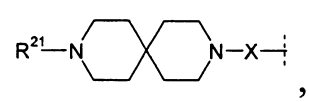
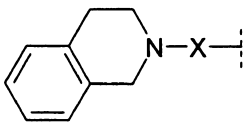
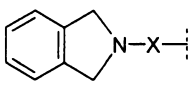
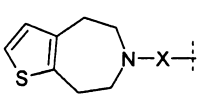
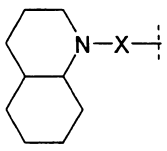
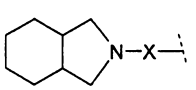
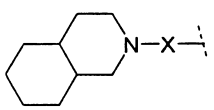
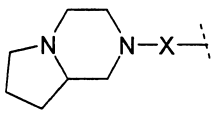
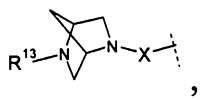
尤佳地，根據下列部分式之一定義該基團：

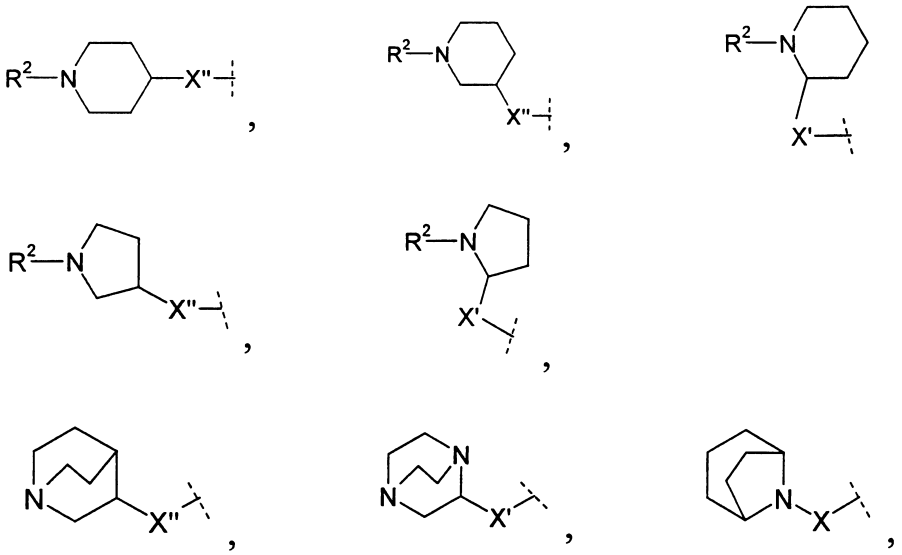





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



同時在基團R^1R^2N-所形成之雜環中，一或多個H原子可經R^{14}置換及/或H原子可經如C_{3-7}-環烷基所定義之Cy取代，該Cy可經R^{20}、尤其經F、羥基、C_{1-3}-烷基、CF_3、C_{1-3}-烷氧基、OCF_3或羥基-C_{1-3}-烷基單或多取代，且連接至基團R^1R^2N-所形成之雜環上的環可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，且

X'、X''各自獨立表示單鍵或C_{1-3}-伸烷基，且

若基團Y經由(基團Y之)C原子鍵接至X'或X''上，則X'、X''亦可表示-C_{1-3}-伸烷基-O-、-C_{1-3}-伸烷基-NH-或-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)，且

X''額外亦表示-O-C_{1-3}-伸烷基、-NH-C_{1-3}-伸烷基或-N(C_{1-3}-烷基)-C_{1-3}-伸烷基，且

若基團Y經由(基團Y之)C原子鍵接至X''上，則X''亦表示-NH-、-N(C_{1-3}-烷基)-或-O-，

同時在上文賦予X'、X''之含義中，在各狀況下C原子可經R^{10}取代，較佳經羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧

基)-C_{1-3}-烷基及/或C_{1-4}-烷氧基取代，及/或在各狀況下一或兩個C原子可經一或兩個相同或不同的選自下列各物之取代基取代：C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，且

在X'、X''中，各狀況下一或多個C原子可各自獨立經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代，且

其中R^2、R^{10}、R^{13}、R^{14}、R^{18}、R^{20}、R^{21}及X具有上文及下文所賦予之含義。

X'、X''較佳各自獨立表示單鍵或C_{1-3}-伸烷基，且若基團Y經由C原子鍵接至X'或X''上，則X'、X''亦可表示-C_{1-3}-伸烷基-O-、-C_{1-3}-伸烷基-NH-或-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)-，且X''額外亦可表示-O-C_{1-3}-伸烷基、-NH-C_{1-3}-伸烷基或-N(C_{1-3}-烷基)-C_{1-3}-伸烷基，且若基團Y經由C原子鍵接至X''上，則X''亦表示-NH-、-N(C_{1-3}-烷基)-或-O-。尤佳地，X'、X''各自獨立表示單鍵或亞甲基，且若基團Y經由C原子鍵接至X'或X''上，則X'、X''亦表示-CH_2-O-、-CH_2-NH-或-CH_2-N(C_{1-3}-烷基)-，且若基團Y經由C原子鍵接至X''上，則X''亦表示-NH-、-N(C_{1-3}-烷基)或-O-。

在上列較佳及尤佳之R^1R^2N-含義中，取代基R^{14}之下列定義較佳：F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、

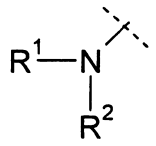
ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-羰基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、羥基-羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、C_{1-4}-烷氧基-羰基-胺基-C_{1-3}-烷基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、C_{3-7}-環烷基-胺基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基、C_{3-7}-環烷基-胺基-羰基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基、吡啶基-氧基、吡啶基-胺基、吡啶基-C_{1-3}-烷基-胺基-。在基團R^{14}之上述含義中一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代，且烷基尤其可經氟單或多取代。

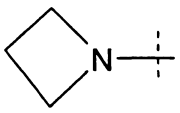
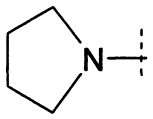
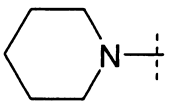
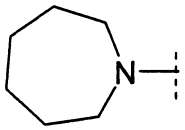
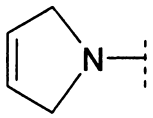
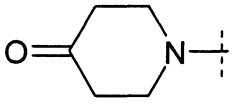
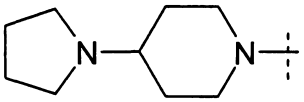
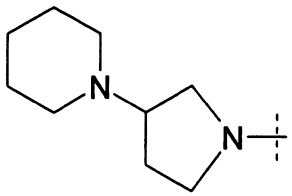
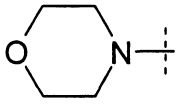
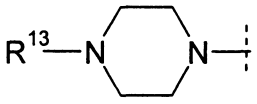
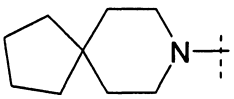
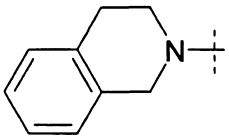
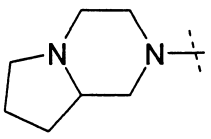
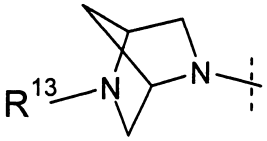
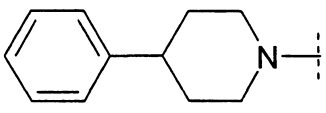
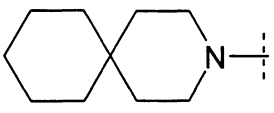
取代基R^{14}之尤其最佳之含義為F、Cl、C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基羰基及吡啶基胺基。在基團R^{14}之上述含義中一或多個C原子且尤其為烷基可經氟單或多取代。因此，R^{14}之較佳含義亦包括(例如)-CF_3及-OCF_3。

若在基團R^1R^2N-所形成之雜環中，H原子可經表示C_{3-7}-

環烷基之Cy(較佳經R^{20}單或多取代)置換，則Cy較佳表示C_{3-6}-環烷基且R^{20}較佳表示F、羥基、C_{1-3}-烷基、CF_3、C_{1-3}-烷氧基、OCF_3或羥基-C_{1-3}-烷基，尤其為F、羥基、甲基、甲氧基、CF_3、OCF_3或羥甲基。Cy之尤佳含義為C_{3-6}-環烷基及1-羥基-C_{3-5}-環烷基。

尤其最佳地，根據下列部分式之一定義該基團：




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

同時基團R^{13}具有上文及下文所賦予之含義，且

在基團R^1R^2N-所形成之雜環中，一或多個H原子可經R^{14}置換及/或H原子可經表示C_{3-6}-環烷基之Cy置換，該Cy可經R^{20}、尤其經F、羥基、C_{1-3}-烷基、CF_3、C_{1-3}-烷氧基、OCF_3或羥基-C_{1-3}-烷基、尤佳經F、羥基、甲基、甲氧基、CF_3、OCF_3或羥甲基單或多取代，且

連接至基團R^1R^2N-所形成之雜環上的環可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代(較佳單取代)，或者在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，且

R^{14}在各狀況下各自獨立表示F、Cl、C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、吡啶基胺基或胺基羰基，同時在各狀況下一或多個C原子且尤其為烷基可額外經F單或多取代；尤其最佳地，R^{14}表示甲基、乙基、丙基、三氟甲基、羥基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥基-1-甲基-乙基、1-羥基環丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、吡啶基胺基或胺基羰基；且

R^{13}係如上文所定義，其尤其表示H或C_{1-3}-烷基。

X較佳表示C_{1-6}-伸烷基橋，其中

-不鄰近於R^1R^2N-基團之N原子的-CH_2基團可經-CH=CH-或-C≡C-置換，及/或

-不鄰近於R^1R^2N-基團之N原子的-CH_2-基團可經-O-、-S-、-CO-或-NR^4-(尤佳經-O-、-S-或-NR^4-)以各狀況下兩個O、S或N原子或O及S原子不直接接合在一起之方式置換，

同時R^4可與Y連接以相互形成雜環系統，

同時橋X可連接至R^1上，包括鍵接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，且

不直接連接至雜原子上之C原子可經R^{10}取代及/或一或兩個C原子可各自經一或兩個相同或不同的選自下列各物之取代基取代：C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，尤其為C_{1-4}-烷基，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，尤其為環丙基、環丁基或環戊基。

在橋X之上述定義中，可由額外之C_{1-4}-伸烷基橋將伸烷基橋之兩個C原子或C及N原子接合在一起。

在基團X中，直接鄰近於基團R^1R^2N-之-CH_2-基團較佳不經-O-、-S-、-(SO)-、-(SO_2)-、-CO-或-NR^4-置換。

若在基團X中一或兩個-CH_2-基團各自獨立經-O-、-S-、-(SO)-、-(SO_2)-、-CO-或-NR^4-置換，則此等基團較佳由具有至少2個C原子之伸烷基橋自R^1R^2N-基團隔開。

若在基團X中兩個-CH_2基團各自獨立經-O-、-S-、-(SO)-、-(SO_2)-、-CO-或-NR^4-置換，則此等基團較佳由具有至少2個C原子之伸烷基橋相互隔開。

若在基團X中根據本發明置換伸烷基橋之-CH_2-基團，則此-CH_2-基團較佳不直接連接至雜原子、雙鍵或三鍵上。

伸烷基橋X、X'或X''較佳無亞胺基或至多僅有一個亞胺基。較佳選擇伸烷基橋X、X'或X''中亞胺基之位置使得不與

胺基NR^1R^2或其他鄰近胺基一起形成縮醛胺官能團，或者兩個N原子不彼此鄰近。

X較佳表示未分枝C_{1-4}-伸烷基橋，且

若基團Y經由(基團Y之)C原子鍵接至X上，則X亦表示$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-C\equiv C-$、C_{2-4}-伸烷氧基或C_{2-4}-伸烷基$-NR^4-$，尤其為C_{2-4}-伸烷氧基或C_{2-4}-伸烷基$-NR^4-$，

同時R^4可連接至Y上以形成雜環系統，

同時橋X可連接至R^1上，包括連接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，且

在X中，C原子可經R^{10}取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可經一或兩個相同或不同的選自下列各物之取代基取代：C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，尤其為C_{1-4}-烷基，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，且

在上述基團及基中，一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代，且

R^1、R^4及R^{10}係如上文所定義。

X尤佳表示$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$或$-CH_2-CH=CH-CH_2-$且

若基團Y經由(基團Y之)C原子鍵接至X上，則X亦表示$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$或$-CH_2-CH_2-NR^4-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$，尤其為$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-NR^4-$或

$-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$，

同時R^4可連接至Y上以相互形成雜環系統，

同時橋X可連接至R^1上，包括連接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，且

在X中，C原子可經R^{10}取代，較佳經羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及/或C_{1-4}-烷氧基取代，及/或一或兩個C原子可各自獨立經一或兩個相同或不同的C_{1-4}-烷基取代，同時兩個烷基可接合在一起以形成碳環系統，且

在各狀況下一或多個C原子可經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代。

若基團Y經由(基團Y之)C原子鍵接至X上，則X尤其最佳地表示$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-NR^4-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$，其可如上所述未經取代或經取代。

R^4具有賦予R^{17}之含義之一，其較佳具有賦予R^{16}之含義之一。

取代基R^4之尤佳含義為H、C_{1-6}-烷基及C_{3-6}-烯基。R^4尤其最佳地表示H、甲基或乙基。若R^4接合於Y上形成雜環系統，則R^4之尤佳含義為C_{2-6}-烷基及C_{2-6}-烯基。

若R^4鍵接至Y上以相互形成雜環系統，則Y較佳表示苯基且R^4較佳表示C_{2-6}-烷基或C_{2-6}-烯基。較佳形成之雜環系統為吲哚、二氫吲哚、喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉及苯幷噁唑。

僅當R^4鍵接至Y上形成雜環系統時基團R^4較佳表示乙烯基。

取代基R^{10}較佳表示羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基或ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基，尤其為羥基、羥甲基或甲氧基。

基團X較佳不包含羰基。

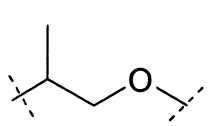
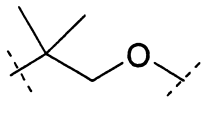
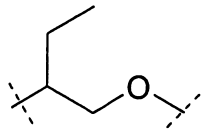
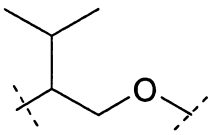
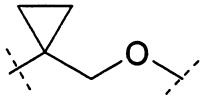
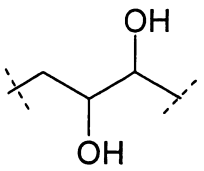
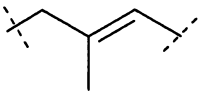
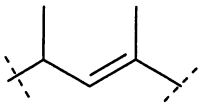
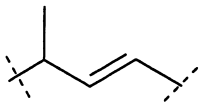
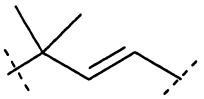
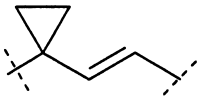
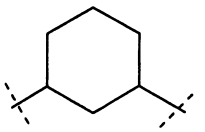
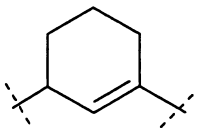
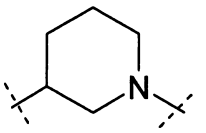
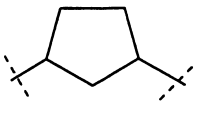
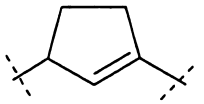
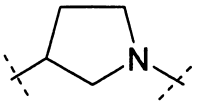
若在X、X'或X''中C原子經取代，則較佳取代基係選自C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及C_{1-4}-烷氧基。此外在X、X'或X''中，C原子可經二取代及/或一或兩個C原子可經單或二取代，同時較佳取代基係選自C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基及C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基，尤其為C_{1-4}-烷基，且兩個C_{1-4}-烷基及/或C_{2-4}-烯基取代基亦可接合在一起以形成飽和或單不飽和碳環。

若在基團X、X'或X''中一或多個C原子經羥基及/或C_{1-4}-烷氧基取代，則經取代之C原子較佳不緊鄰於另一雜原子。

在X、X'或X''中一或兩個C原子之尤其最佳之取代基係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丙基甲基，同時C原子上之兩個烷基取代基可接合在一起以形成碳環。

在橋X、X'及/或X''之取代基的定義及上文及下文提及之橋X、X'及/或X''自身之定義中，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。

若在基團X、X'或X''中如上文所規定取代一或多個C原子，則X、X'及X''之尤佳含義係選自：

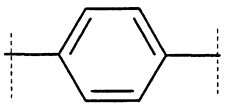
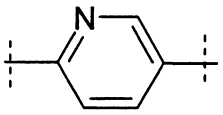
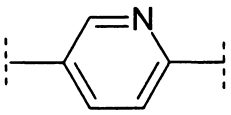
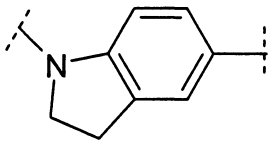
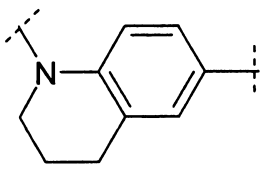
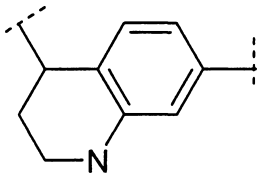
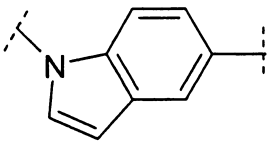
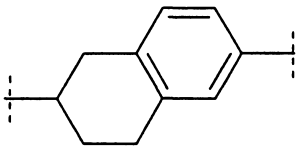
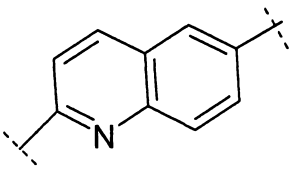
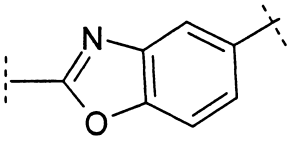
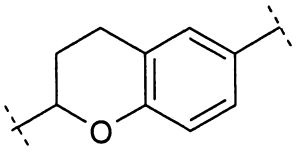
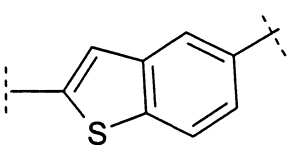
若Y表示稠合雙環系統，則基團X之較佳定義為$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-CH_2-CH_2-$，尤其為$-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-$，其可如上所規定經取代。

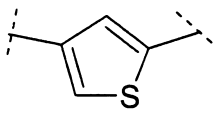
基團Y較佳具有選自如下二價環基之含義：苯基、吡啶基、萘基、四氫萘基、吲哚基、二氫吲哚基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、苯幷咪唑基、苯幷噁唑基、吃基、吃-4-酮基、

噻吩基、苯幷噻吩基、嘧啶基或苯幷呋喃基，同時上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或在一或多個N原子上可經R^{21}取代。如上文所規定，R^1可連接至Y上及/或X可連接至Y上，同時Y較佳表示苯基。

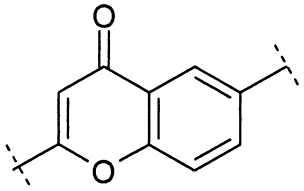
若基團Y表示苯基或吡啶基，則橋X及Z較佳於對位處連接至基團Y上。

基團Y尤佳具有選自如下二價環基之含義：


，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

，



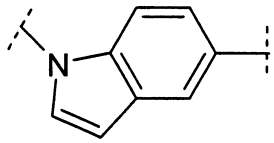
，



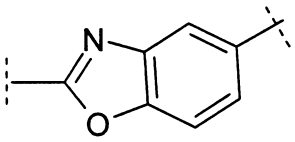
詳言之，Y具有下列含義之一：

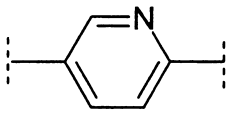


，



，

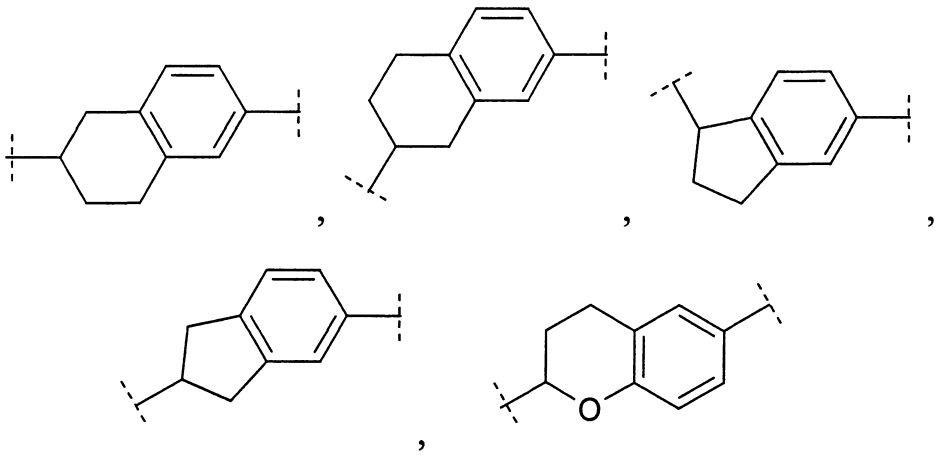




，

同時上述環基可於一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R^{21}取代。

表示苯基之基團Y可鍵接至基團X上形成稠合於Y上之碳環基或雜環基。彼此鍵接之基團-X-Y-之較佳定義係選自包含以下各物之列：



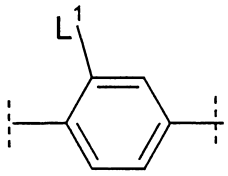
同時上述環基之一或多個C原子上可經R^{20}單或多取代，且在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代。

基團Y較佳未經取代或經單或二取代。

基團Y之尤佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、硝基、C_{1-4}-烷基、C_{2-6}-烯基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基。

基團Y之尤其最佳之取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基，且在苯環狀況下亦為硝基。

尤其最佳地，基團Y表示下列部分式之經取代伸苯基：

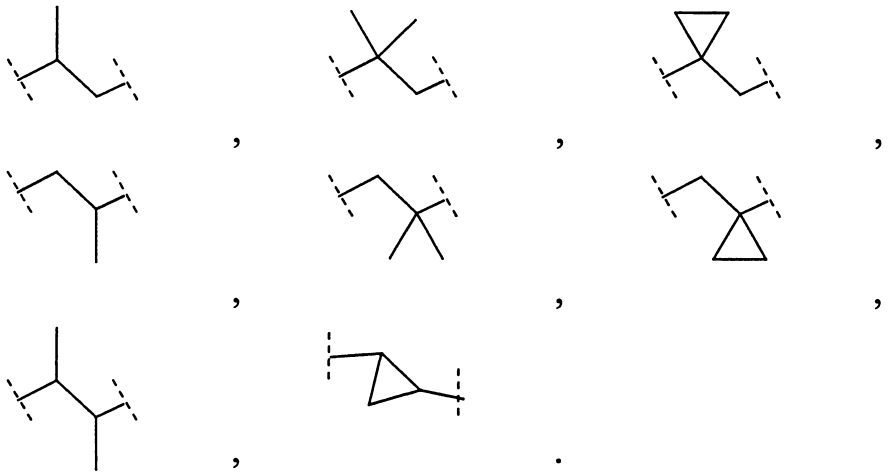


其中L^1具有上文賦予R^{20}之含義之一，較佳為F、Cl、Br、I、

CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、甲氧羰基、乙氧羰基、CN、胺基或NO_2，或者表示H。取代基L^1之尤佳含義為H、Cl或甲氧基。

橋Z表示單鍵或$-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}$，其中$R^{7a}$、$R^{7b}$、$R^{7c}$、$R^{7d}$較佳各自獨立表示H、F、$CH_3$或$CF_3$。

橋Z之其他較佳含義係選自：



橋Z之尤佳定義為單鍵及$-CH_2-CH_2-$。尤其最佳Z為單鍵。

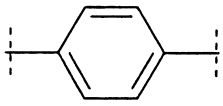
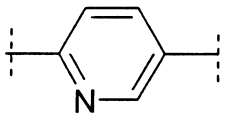
基團A之較佳含義為芳基或雜芳基。

基團A較佳係選自環基苯基、吡啶基或萘基，其可於一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且於苯環狀況下亦可額外經硝基單取代。

若b具有值0，則基團A較佳經單、二或三取代。

若b具有值1，則基團A較佳未經取代或經單或二取代。若b具有值1且基團A經單取代，則取代基較佳位於基於β-酮醯胺基團之鄰位。

A尤其最佳地為下列基團之一：


，


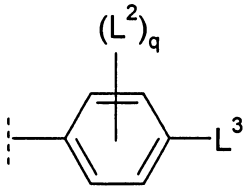
，

其中此等基團可經所規定之R^{20}單或多取代。

基團A之尤佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{2-6}-烯基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基。

基團A之尤其最佳之取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷基-胺基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基。

在b具有值0的情況下，則基團A之尤佳定義為下列部分式之經取代苯基：



其中

L^2具有賦予R^{20}之含義之一或表示H，較佳為F、Cl、Br、I、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、CN或NO_2，

L^3具有賦予R^{20}之含義之一或表示H，較佳為F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CN、NO_2、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{3-7}-環烷基-O、C_{3-7}-環烷

基-C_{1-3}-烷氧基、-COO-C_{1-4}-烷基或-COOH；尤佳為F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、CF_3、甲氧基、OCF_3、CN或NO_2；尤其最佳為Cl、Br、CF_3或NO_2；

q具有值0、1或2，

附帶條件為苯基至多可經硝基單取代。

A尤其最佳地為根據上述部分式之經取代苯基，其中q表示1或2及/或至少一個取代基L^2位於取代基L^3之間位上。

取代基L^2之尤佳定義為Cl。

取代基L^3之尤佳含義為Cl、甲氧基及CF_3。

若b = 1，則基團A較佳表示未經取代之苯基或經L^2取代之苯基，同時L^2較佳位於β-酮醯胺基團之鄰位上。L^2係如上文所定義。

若b具有值1，則基團B之較佳定義為芳基或雜芳基，其可如所規定經取代。

基團B之較佳定義係選自苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基。基團B尤佳表示苯基。如所規定而定義之基團B可經R^{20}單或多取代，苯基亦可額外經硝基單取代。基團B較佳未經取代或經單、二或三取代，尤其是未經取代或經單或二取代。在單取代狀況下，取代基較佳位於基團A之鄰位或對位，尤其是位於對位。

基團B之較佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、硝基、C_{1-4}-烷基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺

基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基。

基團B之尤佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、CF_3、C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲氧基及硝基；尤其為氟、氯、溴、甲氧基、CF_3及三氟甲氧基。

基團B之尤其最佳之取代基R^{20}係選自氯及甲氧基。

下列為根據本發明之其他取代基之較佳定義：

取代基R^{13}較佳具有賦予R^{16}之含義之一。R^{13}尤佳表示H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、ω-羥基-C_{2-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{2-3}-烷基。R^{13}尤其最佳地表示H或C_{1-4}-烷基。上述烷基可經Cl單取代或經F單或多取代。

取代基R^{15}之較佳含義為H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基，同時如上文所定義，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。R^{15}尤佳表示H、甲基、乙基、丙基或丁基。

取代基R^{16}較佳表示H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、ω-羥基-C_{2-3}-烷基或ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{2-3}-烷基，同時如上文所定義，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。R^{16}尤佳表示H、C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基或C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基。

取代基R^{17}較佳具有作為較佳含義賦予R^{16}之含義之一或表示苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或C_{1-4}-烷基羰基。R^{17}

尤佳具有作為較佳含義賦予R^{16}之含義之一。

取代基R^{20}較佳表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-4}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或者具有作為較佳含義賦予R^{22}之含義之一，同時如上文定義，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。

基團R^{20}之尤佳定義為鹵素、羥基、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基及C_{1-4}-烷氧基，同時如上文所定義，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。R^{20}尤其最佳地表示F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、甲氧羰基、乙氧羰基或胺基。

取代基R^{22}較佳表示C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷基羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、C_{1-4}-烷基-羰基-胺基、羥基-C_{1-3}-烷基胺基羰基、胺基羰基-胺基或C_{1-4}-烷基胺基羰基-胺基，同時如上文所定義，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。

基團R^{21}之較佳定義為C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷基羰基、C_{1-4}-烷基磺醯基、$-SO_2-NH_2$、$-SO_2-NH-C_{1-3}$-烷基、$-SO_2-N(C_{1-3}$-烷基$)_2$及環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-磺醯基，同時如上文所定義，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。

R^{21}尤其最佳之含義為H、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷基羰基、C_{1-4}-烷氧羰基，尤其為H及C_{1-3}-烷基。

Cy較佳表示C_{3-7}-環烷基(尤其為C_{3-6}-環烷基)、C_{5-7}-環烯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、C_{5-7}-環烷基或氮雜-C_{4-7}-環烷基所稠合之苯環、芳基或雜芳基，同時芳基或雜芳基較佳表示單環或稠合雙環系統，且上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，在苯基狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R^{21}取代。

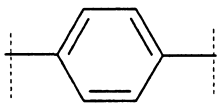
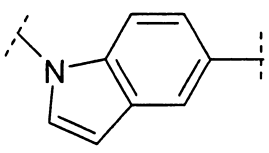
術語芳基較佳表示苯基或萘基，較佳為苯基。

術語雜芳基較佳包含吡啶基、吲哚基、喹啉基及苯幷噁唑基。

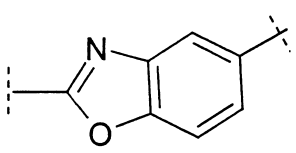
根據本發明之較佳化合物為其中一或多個基團、基、取代基及/或指數具有上文所規定之較佳含義之一的化合物。

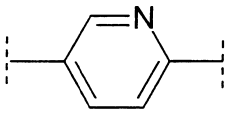
根據本發明之尤佳化合物為彼等化合物，其中

Y具有下列含義之一：


，


，





，

同時上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且於苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或

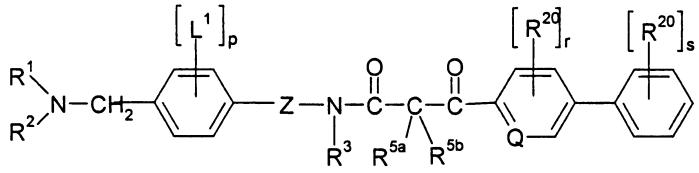
A表示苯基或吡啶基，其可經R^{20}單或多取代且亦可額外經硝基單取代，及/或

B表示苯基，其可經R^{20}單或多取代且亦可額外經硝基單取代，及/或

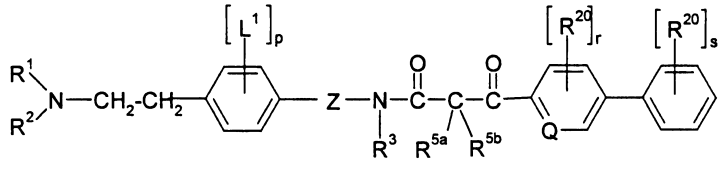
b具有值0或1。

尤其最佳之化合物為根據本發明之彼等化合物，其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2、R^3、R^{5a}及R^{5b}各自獨立具有一或多個上文所述之較佳含義。

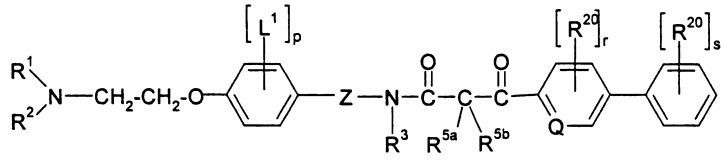
可以下式(尤其是I.a、I.b及I.c)描述根據本發明之化合物之較佳基團：



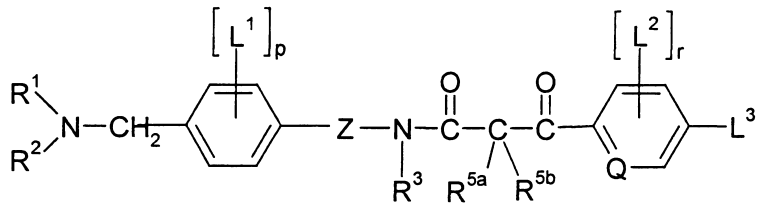
I.a



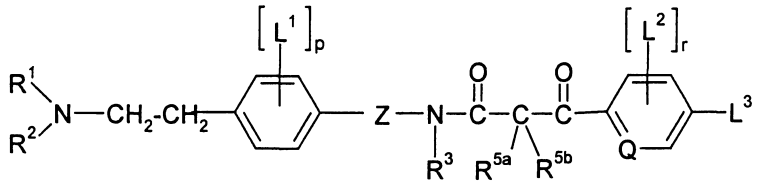
I.b



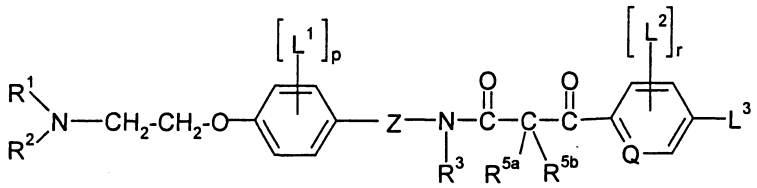
I.c



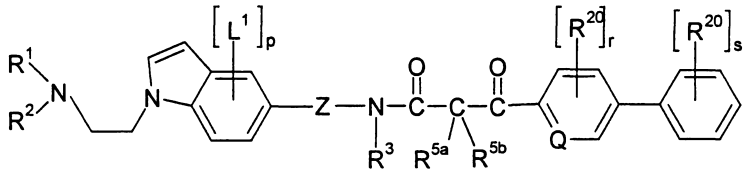
I.d



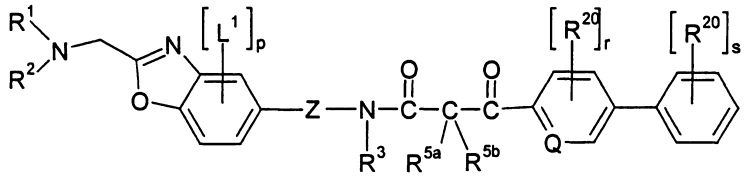
I.e



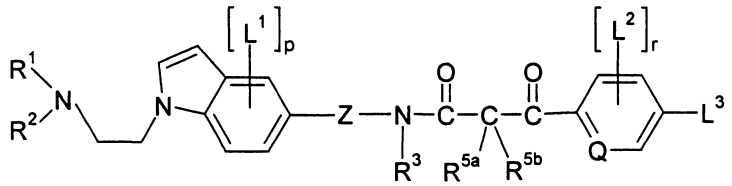
I.f



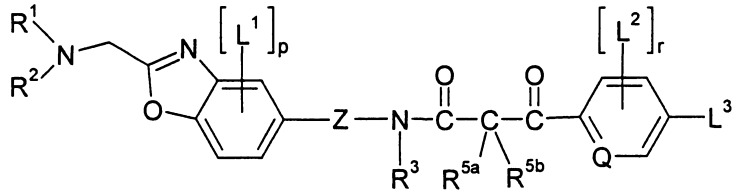
I.g



I.h



I.i



I.j

同時出現於式I.a至I.j中表示$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-CH_2-O-$之橋X可具有一或兩個各自獨立選自C_{1-3}-烷基

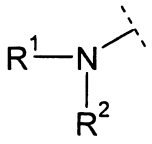
及C_{3-5}-環烷基的取代基，同時兩個烷基取代基可接合在一起以形成C_{3-6}-環烷基；尤其表示-CH_2-的上述橋X尤佳地可具有一或兩個甲基取代基，同時甲基取代基可接合在一起以形成環丙基；且

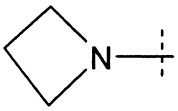
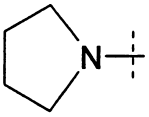
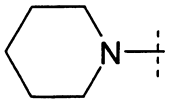
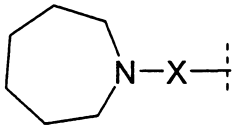
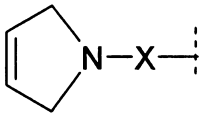
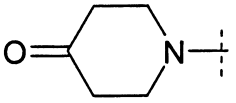
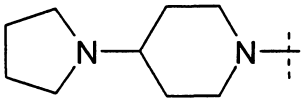
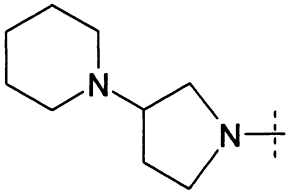
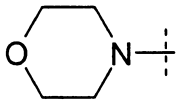
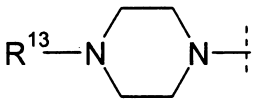
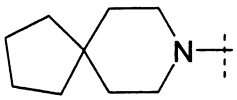
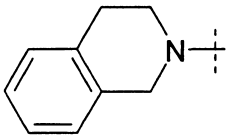
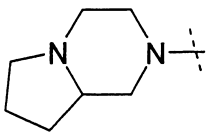
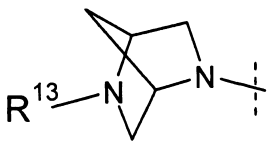
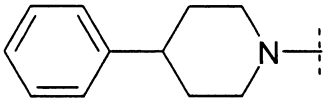
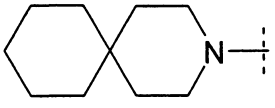
L^1、L^2、L^3、R^1、R^2、R^3、R^{5a}、R^{5b}及R^{20}係如上文所定義，且數次出現之取代基可具有相同或不同含義；尤其是

R^1、R^2各自獨立表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、四氫哌喃-3或-4-基、四氫哌喃基-C_{1-3}-烷基、哌啶-3-基或-4-基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶-3-基或-4-基、哌啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶基-C_{1-3}-烷基、苯基、吡啶基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基、胺基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-4}-烷基或二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-4}-烷基，同時環烷基環可經選自羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基(尤其為羥基、羥甲基、甲基及甲氧基)之取代基單、二或三取代，且定義羥基-C_{2-4}-烷基及C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基中之C_{2-4}-烷基橋可額外經羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基(尤其為羥基、羥甲基、甲基或甲氧基)單取代，且烷基可經F單或多取代及/或經Cl單取代；R^1、R^2各自獨立表示甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-羥乙基、2-羥基-丙基、3-羥丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2-甲氧乙基、3-胺基-丙基、丙烯-3-基、丙炔-3-基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、(1-羥基環-丙基)甲基、苯基、吡啶基、苯基甲基、吡啶基甲基、四氫哌喃-4-基、N-

甲基-哌啶-4-基、N-(甲基羰基)-哌啶-4-基或N-(第三丁氧羰基)-哌啶-4-基，同時羥基烷基可額外經羥基取代，且基團R^1、R^2其中之一亦可表示H；或者

R^1、R^2接合在一起使得根據下列部分式之一定義該基團：




,

,

,

,

,

,

,

、
,

,

,

,
、
,

,

,

,

,

,

同時在基團R^1R^2N-所形成之雜環中，一或多個H原子可經R^{14}置換及/或H原子可經表示C_{3-6}-環烷基之Cy置換，該Cy可經R^{20}、尤其經F、羥基、C_{1-3}-烷基、CF_3、C_{1-3}-烷氧基、OCF_3或羥基-C_{1-3}-烷基、尤佳經F、羥基、甲基、甲氧基、CF_3、OCF_3或羥甲基單或多取代，且

連接至基團R^1R^2N-所形成之雜環上的環可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代(較佳經單取代)，且於苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，

R^3較佳表示H或甲基，

R^{14}在各狀況下各自獨立表示F、Cl、C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、吡啶基胺基或胺基羰基，同時在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代或在各狀況下C原子可經Cl單取代；R^{14}尤其最佳地表示甲基、乙基、丙基、三氟甲基、羥基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥基-1-甲基-乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧甲基、吡啶基胺基或胺基羰基；且

R^{13}表示H、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷基羰基或C_{1-4}-烷氧羰基；尤佳表示H或C_{1-3}-烷基；且

Q表示CH或N，尤其表示CH，同時CH可經R^{20}取代，

L^1、L^2、L^3在各狀況下各自獨立具有上文賦予R^{20}之含義之一，其較佳表示氟、氯、溴、氰基、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基，

p具有值0或1，

r、s在各狀況下各自獨立具有值0、1、2或3，較佳為0、1或2，尤佳為0或1，且

Z、R^{5a}、R^{5b}及R^{20}係如上文所定義，且不止一次出現之取代基可具有相同或不同含義，且詳言之

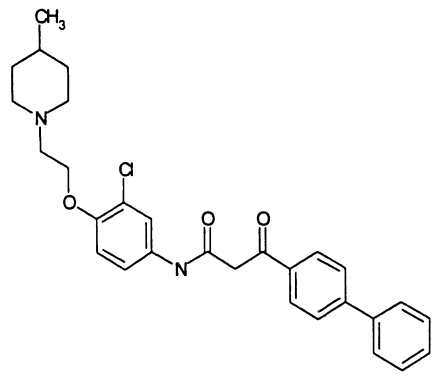
Z表示單鍵或$-CH_2-CH_2-$，尤佳為單鍵，

R^{5a}、R^{5b}各自獨立表示H、F、Cl、甲基或乙基，尤佳為H，

R^{20}各自較佳表示氟、氯、溴、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{2-6}-烯基、羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基，

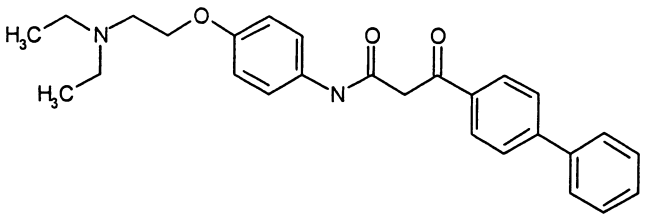
R^{20}尤佳係選自氟、氯、溴、氰基、硝基、C_{1-4}-烷基、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基及C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基。

根據本發明於實驗部分中所列之化合物較佳。某些尤佳之化合物如下所示：

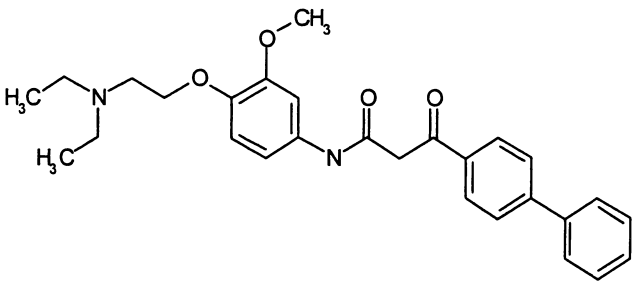


A.1

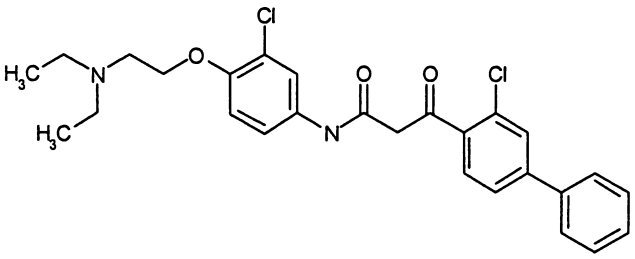
A.2



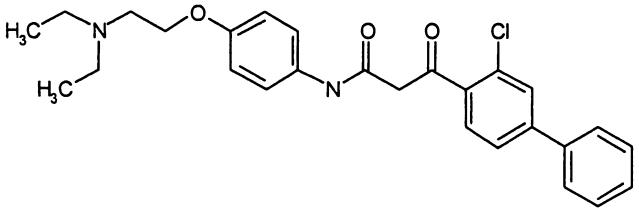
A.3



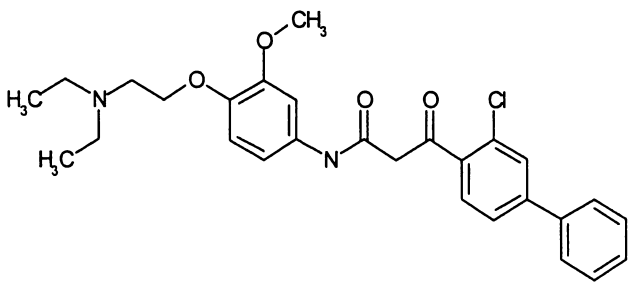
A.4



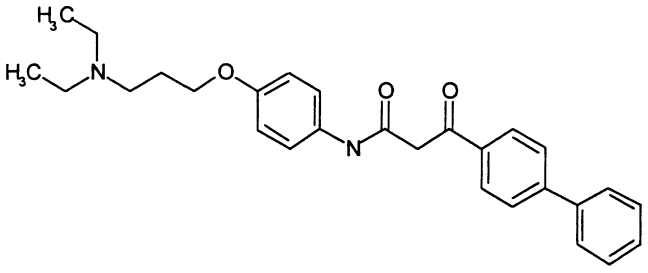
A.5



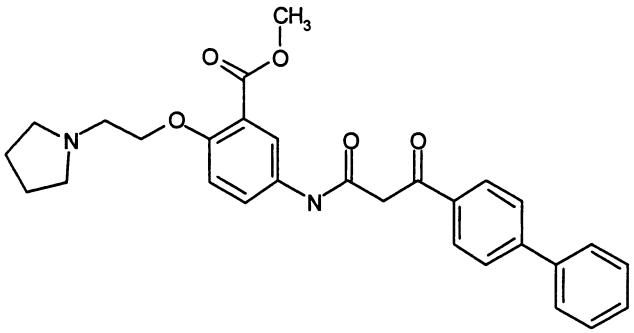
A.6



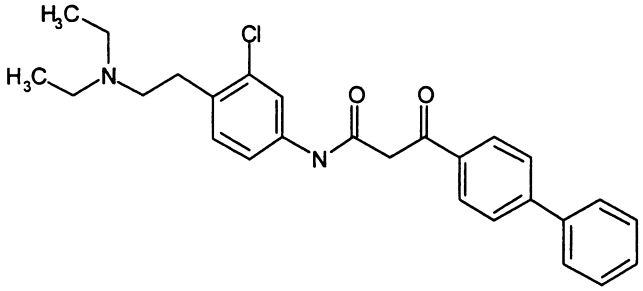
A.7



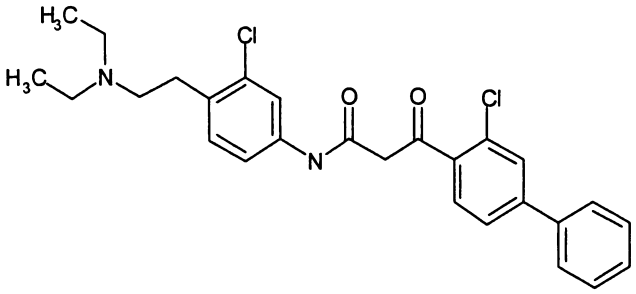
A.8



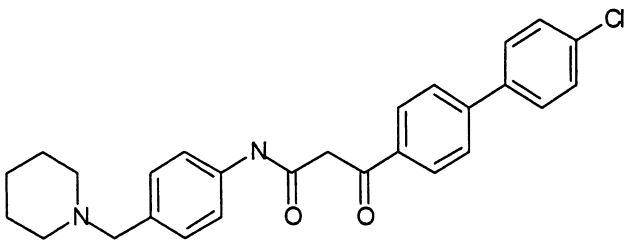
A.9



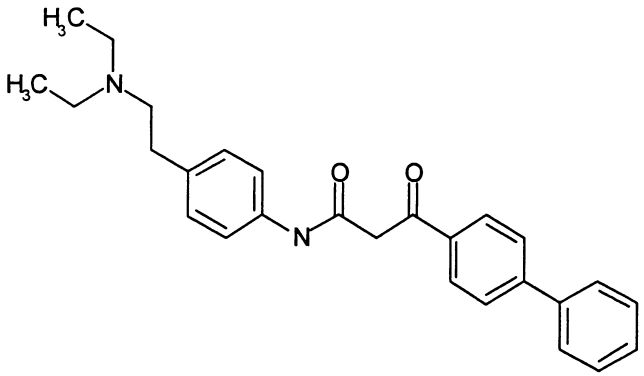
A.10



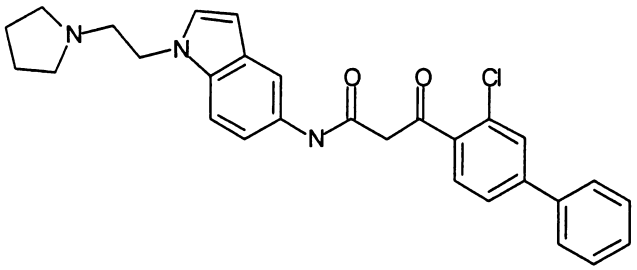
A.11



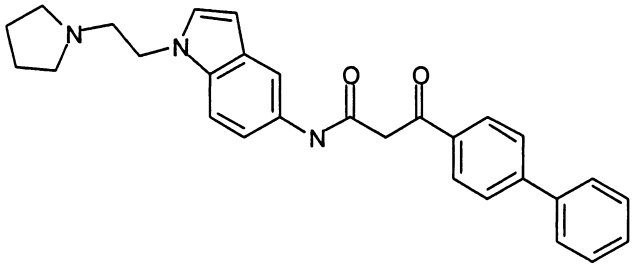
A.12



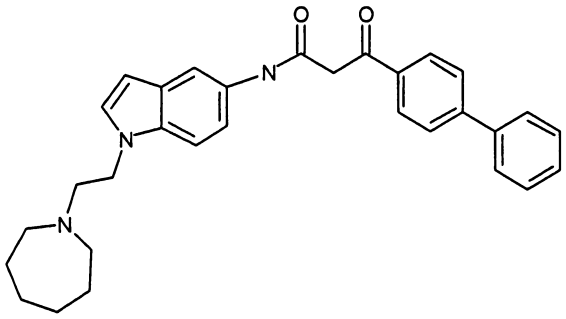
A.13



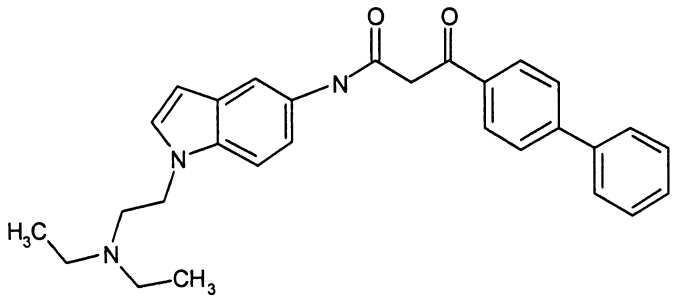
A.14

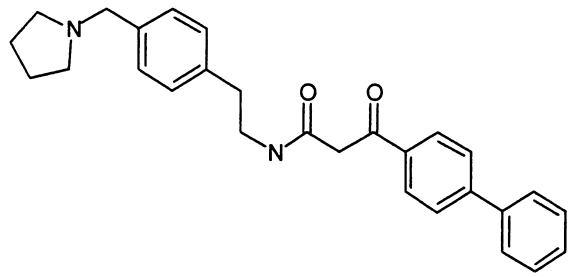


A.15

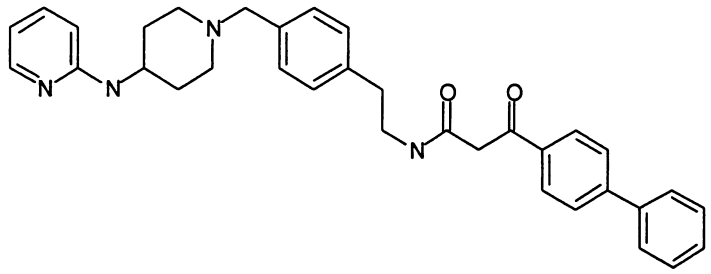


A.16

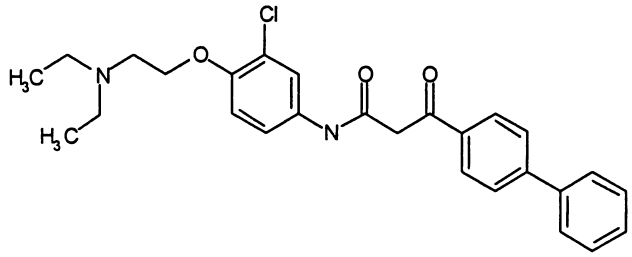




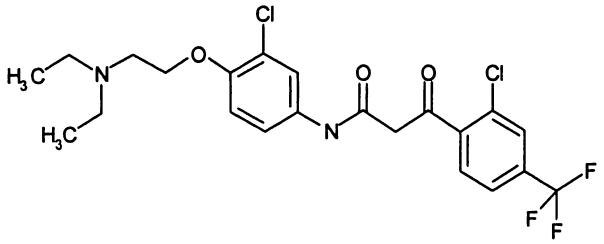
A.17



A.18



A.19



A.20

現將更加充分地定義用於描述根據本發明之化合物的上文及下文所使用之某些表達。

術語鹵素表示選自F、Cl、Br及I(尤其為F、Cl及Br)之原子。

其中n具有值3至8的術語C_{1-n}-烷基表示具有1至n個C原子的飽和分枝或未分枝烴基。該等基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁

基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基、異己基等。

其中n可具有值1至8的術語C_{1-n}-伸烷基表示具有1至n個C原子的飽和分枝或未分枝烴橋。該等基團之實例包括亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2-CH_2-)、1-甲基-伸乙基(-$CH(CH_3)$-CH_2-)、1,1-二甲基-伸乙基(-$C(CH_3)_2$-CH_2-)、正伸丙-1,3-基(-CH_2-CH_2-CH_2-)、1-甲基伸丙-1,3-基(-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-)、2-甲基伸丙-1,3-基(-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-)等以及相應的鏡像對稱形式。

其中n具有值3至6的術語C_{2-n}-烯基表示具有2至n個C原子及至少一個C=C雙鍵的分枝或未分枝烴基。該等基團之實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

其中n具有值3至6的術語C_{2-n}-炔基表示具有2至n個C原子及至少一個C≡C三鍵的分枝或未分枝烴基。該等基團之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、異丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

術語C_{1-n}-烷氧基表示C_{1-n}-烷基-O-基團，其中C_{1-n}-烷基係如上所定義。該等基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第

三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基等。

術語C_{1-n}-烷硫基表示C_{1-n}-烷基-S-基團，其中C_{1-n}-烷基係如上所定義。該等基團之實例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、第三戊硫基、正己硫基、異己硫基等。

術語C_{1-n}-烷基羰基表示C_{1-n}-烷基-C(=O)-基團，其中C_{1-n}-烷基係如上所定義。該等基團之實例包括甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第二丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、新戊基羰基、第三戊基羰基、正己基羰基、異己基羰基等。

術語C_{3-n}-環烷基表示具有3至n個C原子的飽和單、雙、三或螺碳環(較佳為單碳環)基團。該等基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、雙環[3.2.1]辛基、螺[4.5]癸基、原菠基、原冰片基、原莕基、金剛烷基等。

術語C_{5-n}-環烯基表示具有5至n個C原子的單不飽和性單、雙、三或螺碳環基。該等基團之實例包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環壬烯基等。

術語C_{3-n}-環烷基羰基表示C_{3-n}-環烷基-C(=O)基團，其中C_{3-n}-環烷基係如上文所定義。

術語芳基表示碳環、芳香環系統，例如苯基、聯苯基、

萘基、蒽基、菲基、茀基、茚基、幷環戊二烯基、奠基、伸聯苯基等。"芳基"之一尤佳含義為苯基。

術語環-C_{3-7}-伸烷基亞胺基表示包含3至7個亞甲基單元以及亞胺基的4-至7-員環，同時經由亞胺基構成連接至分子之殘基上的鍵。

術語環-C_{3-7}-伸烷基亞胺基-羰基表示經由亞胺基鍵接至羰基上的如上文所定義之環-C_{3-7}-伸烷基亞胺基環。

本申請案中所用之術語雜芳基表示除包含至少一個C原子外亦包含一或多個選自N、O及/或S之雜原子的雜環、芳香環系統。該等基團之實例為呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,5-三唑基、哌喃基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、噻二嗪基、吲哚基、異吲哚基、苯幷呋喃基、苯幷噻吩基(硫萘次甲基)、吲唑基、苯幷咪唑基、苯幷噻唑基、苯幷異噻唑基、苯幷噁唑基、苯幷異噁唑基、嘌呤基、喹唑啉基、喹嗪啉基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、嗪啶基、喋啶基、咔唑基、氮呯基、二氮呯基、吖啶基等。術語雜芳基亦包含部分氫化之雜環、芳香環系統，尤其為上文所列之彼等基團。該等部分氫化之環系統之實例為2,3-二氫苯幷呋喃基、吡咯啉基、吡唑啉基、吲哚啉基、噁唑啶基、噁唑啉基、噁氮呯基等。雜芳基尤佳表示雜芳

族單或雙環系統。

諸如C_{3-7}-環烷基-C_{1-n}-烷基、芳基-C_{1-n}-烷基、雜芳基-C_{1-n}-烷基等之術語係指如上所定義之C_{1-n}-烷基，其可經C_{3-7}-環烷基、芳基或雜芳基取代。

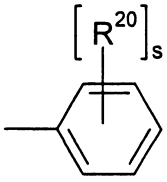
許多上文所給出之術語在式或基團之定義中可重複使用，且在各狀況下其各自獨立具有上文所賦予之含義之一。

尤其用於基團Cy之定義中的術語"不飽和"(例如於"不飽和碳環基"或"不飽和雜環基"中)除單或多不飽和基團外亦包含相應的完全不飽和基團，但尤其為單及二不飽和基團。

本申請案中所使用之表達"視情況經取代"表示如此指定之基團未經取代或經所規定之取代基單或多取代。若所討論之基團經多取代，則取代基可相同或不同。

除非額外說明，否則上文及下文所使用之型式表明此取代基可鍵結於攜帶有H原子之環基之任何空閒位置上，根據該等型式顯示環基中取代基之鍵係朝向此環基之中心。

因此在實例



中，當s = 1時取代基R^{20}可鍵結於苯環之任何空閒位置上；當s = 2時，所選取代基R^{20}可各自不同地鍵結於苯環之不同空閒位置上。

所存在之任何羧基的H原子或鍵結於N原子(亞胺基或胺基)上的H原子在各狀況下可經能活體內斷裂之基團置換。

活體內可自N原子斷裂之基團例如意謂羥基、醯基(諸如苯甲醯基或吡啶醯基)或C_{1-16}-烷醯基(諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基或己醯基)、烯丙氧羰基、C_{1-16}-烷氧羰基(諸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、第三丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基、辛氧羰基、壬氧羰基、癸氧羰基、十一烷氧羰基、十二烷氧羰基或十六烷氧羰基)、苯基-C_{1-6}-烷氧羰基(諸如苯甲氧羰基、苯基乙氧羰基或苯基丙氧羰基)、C_{1-3}-烷基磺醯基-C_{2-4}-烷氧羰基、C_{1-3}-烷氧基-C_{2-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷氧羰基或R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-基團，其中

R_e表示C_{1-8}-烷基、C_{5-7}-環烷基、苯基或苯基-C_{1-3}-烷基，

R_f表示氫原子、C_{1-3}-烷基、C_{5-7}-環烷基或苯基，且

R_g表示氫原子或C_{1-3}-烷基，

同時酞醯亞胺基為額外可能之胺基，且上述酯基團亦可用作可在活體內轉化成羧基之基團。

上文所述之殘基及取代基可如所述經氟單或多取代。較佳之氟化烷基為氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。較佳之氟化烷氧基為氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。較佳之氟化烷基亞磺醯基及烷基磺醯基為三氟甲基亞磺醯基及三氟甲基磺醯基。

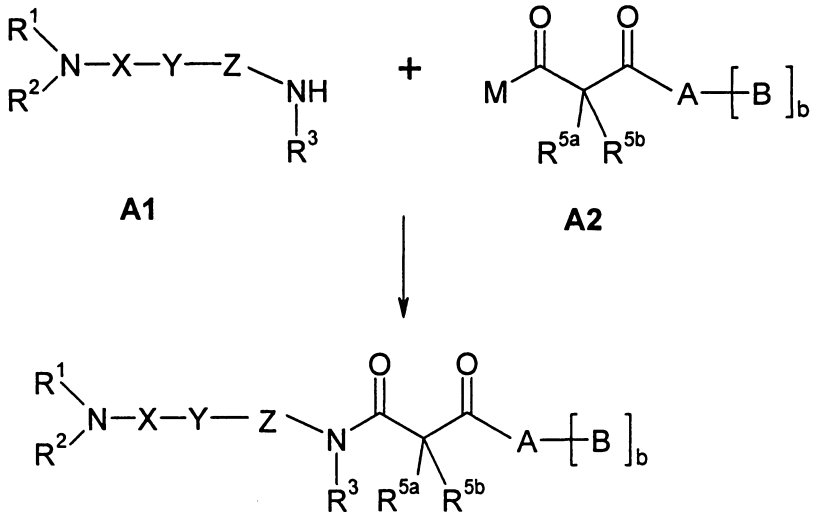
根據本發明之通式I化合物可具有酸基團(主要是羧基)及/或鹼基團(諸如胺基官能團)。因而通式I化合物可作為下列鹽存在：內鹽；與醫藥學上可使用之無機酸(諸如鹽酸、硫酸、磷酸、磺酸)或有機酸(諸如順丁烯二酸、反丁烯二酸、

檸檬酸、酒石酸或乙酸)的鹽；或與醫藥學上可使用之鹼(諸如鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或碳酸鹽、氫氧化鋅或氫氧化銨或有機胺(尤其諸如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺))的鹽。

使用原則上已知之合成方法可獲得根據本發明之化合物。較佳地，類似於下文中更充分說明之製備方法可製備該等化合物，該等方法亦為本發明之一目的。在實驗部分之介紹中定義下文所用之縮寫，或者其已為熟習此項技術者所熟悉。

若下文所列之起始材料或中間產物含有具有胺官能團之基團R^1、R^2、R^3、X、Y、Z、A或B，較佳使用其(例如)具有Boc、Fmoc或Cbz保護基團之經保護形式，且在反應結束時使用標準方法將其釋放。

合成計畫A:



A1　　A2

I

根據合成計畫A藉由使用此項技術中已知之醯胺合成方法將式A1之胺與式A2之羧酸或羧酸衍生物反應來獲得根

據本發明之式I化合物。在羧酸衍生物A2中，基團M較佳具有選自OH、Cl、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、C_{1-6}-烷基-COO等之含義。

較佳將式A2(M = OH)之羧酸化合物與至少一種肽偶合試劑如TBTU在溶劑或溶劑混合物中反應，且接著將反應混合物進一步與式A1之胺化合物反應，同時在羧酸化合物與TBTU反應之前及/之後將最小量的一種鹼添加於反應混合物中。有利地，使用等莫耳量或相對於羧酸A2過量(較佳自等莫耳至50 mol%過量)之肽偶合試劑如TBTU。或者亦可在量與TBTU等莫耳之HOBt存在下進行反應。有利地，使用式A2之羧酸與TBTU且接著以1 ± 0.25 : 1 ± 0.25 : 1 ± 0.25 : 1至4之式A2之羧酸化合物：式A1之胺化合物：TBTU：鹼莫耳比使用此反應混合物與式A1之胺化合物。

亦有可能使用相應之活性羧酸衍生物如酯、原酸酯、羧酸氯化物或酐而不使用羧酸。

詳言之，合適之鹼為第三胺如乙胺或胡寧鹼以及鹼金屬碳酸鹽如碳酸鉀。反應於合適溶劑或溶劑混合物中發生，同時較佳使用DMF及/或THF。較佳使用莫耳比為1.5:1至1:1.5的羧酸或羧酸衍生物(A2)與胺(A1)。反應有利地於0℃至120℃(較佳為20℃至80℃)之溫度範圍內進行1至24小時。

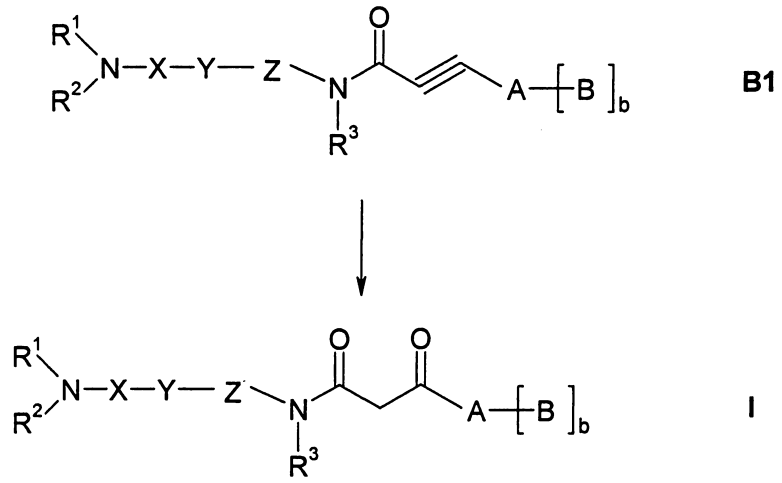
若需要啟動羧酸化合物A2(M = OH)，則有利地可使用混合酐達到此目的。較佳藉由將莫耳比為1:1至1:1.2之羧酸與過量氯甲酸烷酯(較佳為氯甲酸異丙酯)反應來製備所討論之羧酸A2的混合酐。合適之鹼較佳為第三胺如N-甲基嗎

啉，其係以所討論之氯甲酸烷酯之等莫耳量加以使用。

在-20℃與20℃(尤其為-15至0℃)之間之溫度下於諸如THF之合適溶劑中進行反應，且該反應發生10至2400分鐘。

較佳不經進一步純化而將如此獲得之混合酐與胺化合物(A1)反應。使用相對於所討論之羧酸衍生物(A2)過量(較佳為5-10 mol%過量)之胺化合物(A1)。例如，在0℃至60℃下進行反應1至4小時。

合成計畫B1:



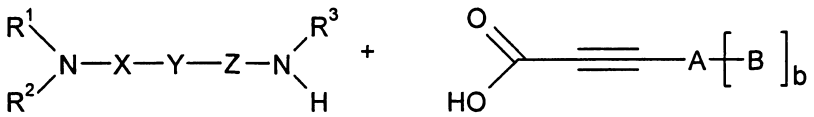
或者，根據合成計畫B1藉由水解式B1之丙炔酸醯胺的三鍵可獲得根據本發明之式I化合物。可藉由添加酸或鹼且視情況在活化親核體存在下進行丙炔酸醯胺之水解以形成相應的β-酮醯胺。適於此目的之酸尤其為強無機或有機酸，諸如鹽酸、硫酸、乙酸、甲酸、草酸、甲磺酸或三氟甲磺酸。合適之鹼尤其為鹼金屬氫氧化物、碳酸鹽或乙酸鹽，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、乙酸鈉或碳酸鉀，或諸如三乙胺、吡啶、嗎啉、二異丙基乙胺或二乙胺之第二胺或第三胺之水溶液。

有利地，與丙炔酸醯胺相比使用莫耳過量之酸或鹼。

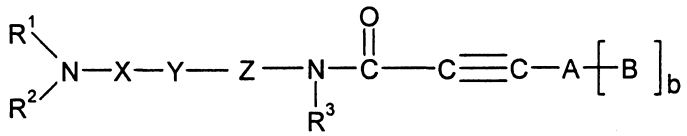
詳言之，合適活化親核體之實例包括諸如哌啶、嗎啉或二乙胺之第二胺、或諸如乙硫醇或苯硫酚之硫醇、或諸如三苯膦或三丁膦之膦。

有利地，在20與120℃之間之溫度(較佳在溶劑沸騰溫度之區間內)下於合適溶劑或溶劑混合物(可能於醇如乙醇中或於丙酮、二甲基甲醯胺、二甲基亞碸或乙腈中)中進行反應，視情況於各狀況下添加少量水，較佳為以溶劑體積計少於或等於10體積%的水。合適反應時間通常處於1至24小時之範圍內。

合成計畫B2:



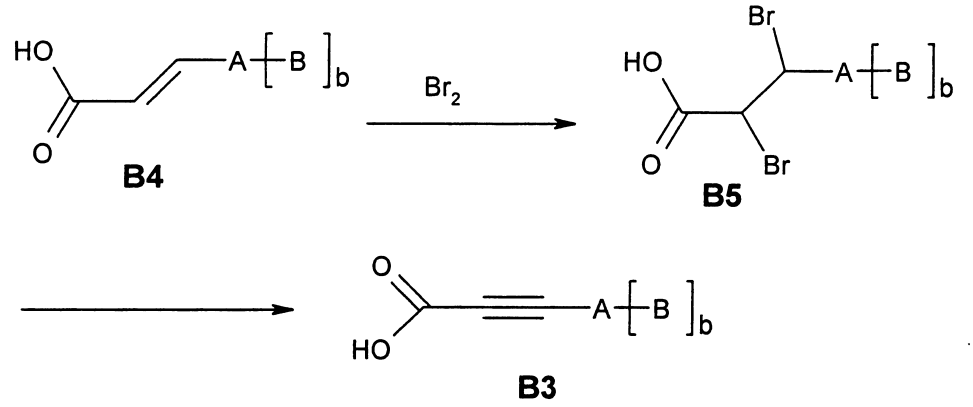
B2　　B3



B1

在諸如三乙胺之鹼及諸如CDI、TBTU或DCC之活化劑存在下，於諸如DM、TH、二噁烷、乙腈或甲苯之有機溶劑中藉由將通式B2之胺化合物與通式B3之丙炔酸化合物反應可獲得式B1化合物。亦有可能使用化合物B3之羧酸氯化物或混合酐而不使用化合物B3。此處亦可使用與合成計畫A相關之所述醯胺鍵接製程。

合成計畫B3:



在0℃至150℃之溫度下，於諸如二噁烷、乙醇或THF之有機溶劑中(添加或不添加水)藉由將通式B5之化合物與諸如第三丁醇鉀、氫氧化鈉或乙醇鈉之鹼反應亦可製備通式B3之化合物。然而對於此反應而言亦可能在0℃至150℃之溫度下使通式B5之化合物與吡啶或喹啉反應。在-20℃至100℃之溫度下(較佳在0℃與環境溫度之間之溫度下)於諸如四氯化碳之溶劑中藉由溴化通式B4之化合物來獲得通式B5之化合物。

例如，以下列實例中所述之方法亦可有利地獲得根據本發明之化合物，該等方法亦可與熟練者自文獻中知曉之方法相組合。

可主要以習知方法分離式(I)之立體異構化合物。基於其不同之物理化學特性分離非對映異構體，例如藉由自合適溶劑中分步結晶、藉由使用掌性或較佳為非掌性固定相的高壓液相或管柱層析法。

例如，藉由合適掌性固定相(例如Chiral AGP、Chiralpak AD)上之HPLC可分離通式(I)所涵蓋之消旋體。亦可經由非

對映異構性光學活性鹽分離含有鹼性或酸性官能團之消旋體，該等活性鹽係在與光學活性酸(例如(+)或(-)酒石酸、(+)或(-)-二乙醯基酒石酸、(+)或(-)-酒石酸單甲酯(+)-樟腦磺酸)或光學活性鹼(例如(R)-(+)-1-苯基乙胺、(S)-(-)-1-苯基乙胺或(S)-馬錢子鹼)反應時產生。

根據分離異構體之習知方法，將通式(I)化合物的消旋體與等莫耳量之上述光學活性酸或鹼中之一種於溶劑中反應，且利用其不同溶解度分離所得結晶體其非對映異構性光學活性鹽。可在任何類型之溶劑中進行此反應，其限制條件為該等鹽之溶解度足夠不同。較佳使用甲醇、乙醇或(例如)體積比為50:50之其混合物。接著將各光學活性鹽溶於水中，小心地以鹼如碳酸鈉或碳酸鉀或以合適的酸(例如以稀鹽酸或水性甲磺酸)中和，且以此方式獲得相應的(+)或(-)形式之游離化合物。

藉由以合適的(R)或(S)組態之反應組份進行上述合成亦可獲得單個(R)或(S)對映異構體或通式I所涵蓋之兩種光學活性非對映異構化合物的混合物。

如所述，可將式(I)化合物轉化成其鹽，尤其是轉化成用於醫藥學用途之其生理學上及藥理學上可接受之鹽。一方面此等鹽可作為以無機或有機酸加成之式(I)化合物的生理學上及藥理學上可接受之酸加成鹽存在。另一方面，在酸性鍵結氫狀況下，藉由與無機鹼反應式(I)化合物亦可轉化成以鹼金屬或鹼土金屬陽離子作為抗衡離子的生理學上及藥理學上可接受之鹽。例如，使用鹽酸、氫溴酸、硫酸、

磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸可製備酸加成鹽。此外，可使用上述酸之混合物。為製備具有酸性鍵結氫之式(I)化合物的鹼金屬及鹼土金屬鹽，較佳使用鹼金屬及鹼土金屬之氫氧化物及氫化物，同時鹼金屬(尤其為鈉及鉀)之氫氧化物及氫化物較佳，且氫氧化鈉及氫氧化鉀最佳。

包括生理學上可接受之鹽的根據本發明之化合物作為MCH受體(尤其為MCH-1受體)之拮抗劑係有效的，且在MCH受體結合研究中展現良好的親和力。在下列實驗部分中描述MCH-拮抗特性之藥理學測試系統。

作為MCH受體之拮抗劑，根據本發明之化合物係有利地適於作為預防及/或治療由MCH引起或與MCH以某種其他方式有因果聯繫之症狀及/或疾病之醫藥活性物質。一般來說根據本發明之化合物毒性低，其可經口途徑良好吸收且具有良好的腦內傳遞性，尤其為腦可達性。

因此，含有至少一種根據本發明之化合物的MCH拮抗劑尤其適於治療及/或預防哺乳動物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、兔子、狗、貓、羊、馬、豬、牛、猴子及人)中由MCH引起或與MCH有因果聯繫之症狀及/或疾病。

由MCH引起或與MCH有因果聯繫之疾病尤其為代謝失調症如肥胖症及飲食失調症如貪食症(包括神經性貪食症)。指示性肥胖症尤其包括外因性肥胖症、高胰島素性肥胖症、增殖性肥胖症、高生長性肥胖症、發育不良性肥胖

症、甲狀腺功能低下性肥胖症、下視丘性肥胖症、症狀性肥胖症、嬰兒肥胖症、上身肥胖症、飲食性肥胖症、性腺功能低下性肥胖症、軀幹性肥胖症。此指示症範圍亦包括惡病質、厭食症及暴食症。

根據本發明之化合物可尤其適於降低饑餓感、抑制食慾、控制飲食行為及/或誘導飽食感。

額外，由MCH引起或與MCH有因果聯繫之疾病亦包括高血脂、蜂窩組織炎、脂肪堆積、惡性肥大細胞增多症、全身性肥大細胞增多症、情緒失調症、情感失調症、抑鬱症、焦慮狀態、生殖失調症、性功能失調症、記憶失調症、癲癇症、各種癡呆形式及荷爾蒙失調。

根據本發明之化合物亦適於作為預防及/或治療其他疾病及/或失調症之活性物質，該等疾病及/或失調症尤其為肥胖症伴發病，例如糖尿病(diabetes)(糖尿病(diabetes mellitus)，尤其為II型糖尿病)、高血糖症(尤其為慢性高血糖症)、糖尿病併發症(包括糖尿病性視網膜病、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病等)、抗胰島素症、葡萄糖耐受性異常、腦出血、心臟功能不足、心血管疾病(尤其為動脈硬化及高血壓)、關節炎及膝關節炎。

有利地可將根據本發明之MCH拮抗劑及調配物與飲食治療(例如飲食性糖尿病治療)及鍛煉組合使用。

根據本發明之化合物有利地適合之指示症的另一範圍為預防及/或治療諸如尿失禁、尿頻、尿急、夜尿症及遺尿之排尿失調症，同時尿頻及尿急可與或可不與良性前列腺肥

大有關。

一般而言，根據本發明之化合物潛在地適於預防及/或治療諸如酒精及/或菸鹼依賴性之依賴性及/或諸如離開菸鹼之吸煙者之體重增加的戒斷症狀。"依賴性"於此處一般意謂對攝取成癮性物質及/或實行某些舉動(尤其是為了達成快感或消除消極情緒)之不可抗拒之慾望。詳言之，此處所用之術語"依賴性"表示對成癮性物質之依賴性。"戒斷症狀"於此處一般意謂當成癮性物質自依賴一或多種該等物質之患者戒斷時發生或可能發生之症狀。根據本發明之化合物潛在地尤其適於作為降低或終止菸草消費、治療或預防菸鹼依賴性及/或治療或預防菸鹼戒斷症狀、降低對於菸草及/或菸鹼之渴望的活性物質，且一般用作戒煙劑。根據本發明之化合物亦可適用於預防或至少降低吸煙者離開菸鹼時通常所看到的增重。該等物質亦適於作為預防或至少降低對成癮性物質之渴望及/或對成癮性物質重新產生之依賴性的活性物質。術語成癮性物質尤其係指但不專指具有精神運動活性之物質，諸如麻醉藥品或毒品，尤其為酒精、菸鹼、可卡因、安非他明(amphetamine)、鴉片劑、苯幷二氮呯及巴比妥酸鹽(barbiturate)。

達成該效應所要求之劑量在經靜脈或皮下途徑中適宜地為0.001至30 mg/kg體重(較佳為0.01至5 mg/kg體重)且在經口或經鼻途徑或經吸入中適宜地為0.01至50 mg/kg體重(較佳為0.1至30 mg/kg體重)，在各狀況下每天1至3次。

為此目的，視情況結合其他上文所述之活性物質以及一

或多種惰性習知載劑及/或稀釋劑可調配根據本發明所製備之式I化合物，該等載劑及/或稀釋劑例如為玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纖維素或諸如硬脂之脂肪物質或其合適混合物，以產生習知之蓋倫製劑(galenic preparation)，諸如普通或塗覆錠劑、膠囊、口含劑、散劑、顆粒、溶液、乳液、糖漿、吸入式氣溶膠、軟膏或栓劑。

除醫藥組合物外，本發明亦包括含有至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽視情況連同一或多種生理學上可接受之賦形劑的組合物。該等組合物例如亦可為其中併入根據本發明之化合物的固體或液體食品。

上述組合有可能用作額外的活性物質，尤其為彼等增強根據本發明之MCH拮抗劑對於上述指示症之一之治療效應及/或使得減少根據本發明之MCH拮抗劑之劑量成為可能的活性物質。一或多種額外的活性物質較佳係選自：

-治療糖尿病之活性物質，

-治療糖尿病併發症之活性物質，

-治療肥胖症之活性物質，較佳不同於MCH拮抗劑，

-治療高血壓之活性物質，

-治療高血脂(包括動脈硬化)之活性物質，

-治療血脂異常(包括動脈硬化)之活性物質，

-治療關節炎之活性物質

-治療焦慮狀態之活性物質，

-治療抑鬱症之活性物質。

現將藉助於實例更詳細地解釋上述之活性物質類別。

治療糖尿病之活性物質之實例為胰島素增敏劑、胰島素分泌加速劑、雙胍、胰島素、α-葡糖苷酶抑製劑、β3腎上腺受體促效劑。

胰島素增敏劑包括格列酮(glitazone)，尤其為吡格列酮(pioglitazone)及其鹽(較佳為鹽酸鹽)、曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及其鹽(較佳為順丁烯二酸鹽)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702及GW-1929。

胰島素分泌加速劑包括磺尿素，諸如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯磺丙脲(chloropropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)及其銨鹽、格列苯脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)。胰島素分泌加速劑之其他實例為瑞格列奈(repaglinide)、納格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)(KAD-1229)及JTT-608。

雙胍包括二甲雙胍(metformin)、丁雙胍(buformin)及苯乙雙胍(phenformin)。

胰島素包括自尤其為牛或豬之動物所獲得之胰島素、自動物所獲得之胰島素經酶促合成之半合成人胰島素、經遺傳工程(例如自大腸桿菌或酵母)所獲得之人胰島素。此外，術語胰島素亦包括胰島素-鋅(含有0.45至0.9重量%的鋅)及

可自氯化鋅、硫酸魚精蛋白及胰島素獲得之魚精蛋白-胰島素-鋅。亦可自胰島素片段或其衍生物(例如INS-1等)獲得胰島素。

例如，就效應之起始時間及持續時間而言，胰島素亦可包括不同類別("超即時作用型"、"即時作用型"、"兩階段型"、"適中型"、"延期作用型"等)，視患者之病理情況選擇其類別。

α-葡糖苷酶抑製劑包括阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)。

β_3腎上腺受體促效劑包括AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140。

不同於上述物質之治療糖尿病之活性物質包括埃格塞特(ergoset)、普蘭林肽(pramlintide)、瘦素(leptin)、BAY-27-9955以及肝糖磷酸化酶抑製劑、山梨醇脫氫酶抑製劑、蛋白酪胺酸磷酸酶1B抑製劑、二肽基蛋白酶抑製劑、格列脲(glipazide)、格列本脲(glyburide)。

治療糖尿病併發症之活性物質例如包括醛糖還原酶抑製劑、糖基化作用抑製劑及蛋白激酶C抑製劑、DPPIV阻斷劑、GLP-1或GLP-2類似物及SGLT-2抑製劑。

醛糖還原酶抑製劑例如為托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、咪瑞司他(imirestat)、折那司他(zenarestat)、SNK-860、唑泊司他(zopolrestat)、ARI-50i、AS-3201。

糖基化作用抑製劑之一實例為皮瑪格代因(pimagedine)。

蛋白激酶C抑製劑例如為NGF、LY-333531。

DPPIV阻斷劑例如為LAF237(Novartis)、MK431(Merck)以及815541、823093及825964(全部GlaxoSmithkline)。

GLP-1類似物例如為利拉魯德(Liraglutide)(NN2211)(NovoNordisk)、CJC1131(Conjuchem)、依森奈德(Exenatide)(Amylin)。

SGLT-2抑製劑例如為AVE-2268(Aventis)及T-1095(Tanabe, Johnson&Johnson)。

不同於上述活性物質之治療糖尿病併發症的活性物質包括前列地爾(alprostadil)、鹽酸噻比得(thiapride hydrochloride)、西洛他唑(cilostazol)、鹽酸美西律(mexiletine hydrochloride)、二十碳五烯酸乙酯(ethyl eicosapentate)、美金剛胺(memantine)、皮瑪格代因(ALT-711)。

較佳不同於MCH拮抗劑的治療肥胖症之活性物質包括脂肪酶抑製劑及減食慾劑。

脂肪酶抑製劑之一較佳實例為讓你酷(orlistat)。

較佳減食慾劑之實例為苯丁胺(phentermine)、嗎吲哚(mazindol)、氟西汀(fluoxetine)、諾美婷(sibutramine)、巴明(baiamine)、(S)-諾美婷、SR-141716、NGD-95-1。

不同於上述物質之治療肥胖症的活性物質包括泥泊司它汀(lipstatin)。

此外，就本申請案之目的而言，抗肥胖症活性物質之活性物質群亦包括減食慾劑，其中應強調β_3促效劑、擬甲狀腺性活性物質及NPY拮抗劑。可視作較佳抗肥胖症或減食

慾活性物質之物質之範圍係以實例之方式由下列額外列表說明：苯丙醇胺、麻黃鹼、偽麻黃鹼、苯丁胺、激膽囊素-A(下文稱為CCK-A)促效劑、單胺再攝取抑製劑(例如諾美婷)、擬交感活性物質、血清素能活性物質(例如右旋氟苯丙胺(dexfenfluramine)、氟苯丙胺(fenfluramine)、諸如BVT.933或APD356之5-HT2C促效劑)、多巴胺拮抗劑(例如溴麥角環肽(bromocriptine)或普拉克索(pramipexol))、促黑色素細胞荷爾蒙受體促效劑或類比劑、促黑色素細胞荷爾蒙之類似物、大麻鹼受體拮抗劑(裏蒙本特(Rimonabant)，ACOMPLIA TM)、MCH拮抗劑、OB蛋白(下文稱為瘦素)、瘦素類似物、脂肪酸合成酶(FAS)拮抗劑、瘦素受體促效劑、咖拉南(galanine)拮抗劑、GI脂肪酶抑製劑或還原劑(例如讓你酷)。其他減食慾劑包括蛙皮素促效劑、脫氫表雄酮或其類似物、糖皮質荷爾蒙受體促效劑及拮抗劑、食慾素(orexin)受體拮抗劑、尾加壓素(urocortin)結合蛋白拮抗劑、升糖素類似肽-1受體之促效劑(諸如伊森汀(exendin)、AC 2993、CJC-1131、ZP10或GRT0203Y)、DPPIV抑製劑及睫狀神經營養因數(例如阿索因(axokine))。在本上下文中，應提及藉由增加外周組織中之脂肪酸氧化作用使體重減輕之治療形式，例如乙醯基-CoA羧化酶之抑製劑。

治療高血壓之活性物質包括血管緊張素轉化酶之抑製劑、鈣拮抗劑、鉀通道開放劑及血管緊張素II拮抗劑。

血管緊張素轉化酶之抑製劑包括卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、阿拉普利(alacepril)、地拉普利

(delapril)(鹽酸鹽)、賴諾普利(lisinopril)、咪達普利(imidapril)、貝那普利(benazepril)、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)、馬尼地平(manidipine)(鹽酸鹽)。

鈣拮抗劑之實例為硝苯地平(nifedipine)、胺氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)。

鉀通道開放劑包括左色滿卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121。

血管緊張素II拮抗劑包括替米沙坦(telmisartan)、洛沙坦(losartan)、坎代沙坦(candesartan cilexetil)、纈沙坦(valsartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、CS-866、E4177。

治療高血脂(包括動脈硬化)之活性物質包括HMG-CoA還原酶抑製劑、纖維酸酯類化合物。

HMG-CoA還原酶抑製劑包括普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、弗伐他汀(fluvastatin)、裏泮替爾(lipantil)、西立伐他汀(cerivastatin)、伊伐他汀(itavastatin)、ZD-4522及其鹽。

纖維酸酯類化合物包括苯紮貝特(bezafibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯貝特(clofibrate)及雙貝特(simfibrate)。

治療血脂異常(包括動脈硬化)之活性物質例如包括提高HDL含量之藥物，例如菸酸及其衍生物及製劑(諸如尼西泮(niaspan))以及菸酸受體之促效劑。

治療關節炎之活性物質包括NSAID(非類固醇類消炎藥)，尤其為COX2抑製劑，例如美洛昔康(meloxicam)或布洛芬(ibuprofen)。

治療焦慮狀態之活性物質包括氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、安定(diazepam)、噁唑侖(oxozolam)、美達西泮(medazepam)、氯噁唑侖(cloxazolam)、溴西泮(bromazepam)、蘿拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟地西泮(fludiazepam)。

治療抑鬱症之活性物質包括氟西汀、氟伏沙明(fluvoxamine)、丙咪嗪(imipramine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)。

此等活性物質之劑量適宜地為最低正常推薦劑量的1/5至正常推薦劑量的1/1。

在另一實施例中，本發明亦關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽用於影響哺乳動物飲食行為之用途。此用途係尤其基於以下事實：根據本發明之化合物可適於降低饑餓感、抑制食慾、控制飲食行為及/或誘導飽食感。有利地影響飲食行為以降低食物攝入。因此，有利地使用根據本發明之化合物以減輕體重。根據本發明之另一用途為預防(例如)先前已設法減重且有興趣維持其較低體重的人群體重增加。根據此實施例，其較佳為非治療性用途。該種非治療性用途可為美容用途(例如用於改變外形)或者應用於提高整體健康。根據本發明之化合物較佳係非治療性地用於未罹患任何經診斷之飲食失調症、無經

診斷之肥胖症、貪食症、糖尿病及/或無經診斷之排尿失調症(尤其為尿失禁)的哺乳動物(尤其為人)。較佳地，根據本發明之化合物適於非治療性地用於其BMI(身體品質指數)低於30、尤其是低於25之人群中，BMI係由其以公斤計之體重除以其身高(以公尺計)之平方來定義。

下列實例係用以說明本發明：

序言

照例，已獲得所製備之化合物的IR、^{1}H-NMR及/或質譜。除非額外說明，否則使用不具有腔室飽和的現成矽膠60 TLC盤F_{254}(E. Merck, Darmstadt，物品號1.05714)測定R_f值。使用不具有腔室飽和的現成氧化鋁60 TLC盤F_{254}(E. Merck, Darmstadt，物品號1.05713)測定於前行Alox下所獲得之R_f值。對溶離劑所規定之比率係基於所討論溶劑之單位體積。在NH_3狀況下所規定之單位體積與NH_3於水中之濃溶液有關。使用由Messrs Millipore(MATREX^{TM},35-70 my)製造之矽膠進行層析純化。使用Alox(E. Merck, Darmstadt，標準化氧化鋁90, 63-200 μm, 物品號：1.01097.9050)進行層析純化。

當賦予R_f值時，對於溶離劑混合物下文使用下列縮寫：

(A)：矽膠、二氯甲烷/甲醇/氨(9:1:0.01)

(B)：矽膠、二氯甲烷/甲醇/氨(5:1:0.01)

(C)：矽膠、二氯甲烷/甲醇(9:1)

(D)：矽膠、二氯甲烷/甲醇/氨(9:1:0.1)

(E)：氧化鋁、二氯甲烷/甲醇(30:1)

若沒有關於組態之特定資訊，則不明確是否存在純對映異構體或是否已發生部分或甚至全部外消旋作用。

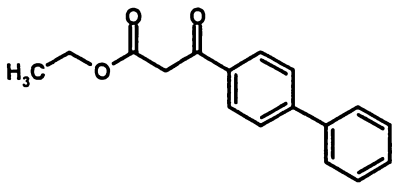
上文及下文使用下列縮寫：

abs.	無水
Cbz	苯甲氧羰基
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EII	電子衝擊電離作用
ether	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Fmoc	9-芴基甲氧羰基
MeOH	甲醇
Ph	苯基
RT	環境溫度
TBTU	2-(1H-苯幷三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓-四氟硼酸鹽
THF	四氫呋喃

製備起始化合物：

實例I.1

3-聯苯-4-基-3-氧代-丙酸乙酯



將14.7 g(75.0 mmol)4-乙醯基-聯苯基溶於150 ml碳酸二

乙酯中。於0℃下在保護氣體中分批添加油中總計6.50 g(150 mmol)的氫化鈉(55%)。將混合物於0℃下保持5分鐘，接著於80℃下攪拌2小時。冷卻後將混合物傾倒至水上，以二氯甲烷萃取，以水洗滌有機相且最後經硫酸鈉乾燥。除去溶劑，將殘留物懸浮於水中且以1 N鹽酸中和。以乙醚萃取水相，經硫酸鈉乾燥有機相且最後除去溶劑。最後自石油醚重結晶殘留物，且於50℃下在真空中乾燥產物。

產量：15.3 g(理論值的76%)，

R_f值：0.60(矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 5:2)

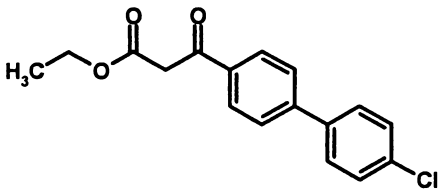
M.p. 75-77℃

$C_{17}H_{16}O_3$

EII質譜：m/z = 269 $[M+H]^+$

實例II.1

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-氧代-丙酸乙酯



將4.29 g(32.5 mmol)丙二酸單乙酯溶於100 ml四氫呋喃中且於-60℃下逐滴添加42.3 ml(67.7 mmol)丁基鋰溶液(1.6 N於己烷中)。使溫度達到-15℃，接著再次將混合物冷卻至-65℃，且逐滴添加30 ml四氫呋喃中的3.40 g(13.5 mmol)4'-氯-聯苯基-4-羧酸氯化物(製備方法見Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453.)。將混合物於-65℃下保持5分鐘，接著加熱2小時至環境溫度。將混合物傾倒至50 ml 1 N鹽酸上，以300

ml乙醚萃取，以飽和碳酸氫鈉溶液及水洗滌有機相，且最後經硫酸鈉乾燥。除去溶劑，自石油醚重結晶殘留物且在真空中乾燥產物。

產量：3.10 g(理論值的76%)，

R_f值：0.60(矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 5:2)

M.p. 45-50℃

$C_{17}H_{15}ClO_3$

EII質譜：m/z = 303/305 $[M+H]^+$

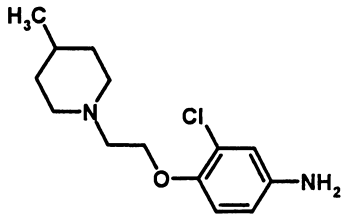
類似於上述方法亦可合成下列化合物：

(II.2) 3-(3-氯-聯苯-4-基)-3-氧代-丙酸乙酯

(II.3) 3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-丙酸乙酯

實例III.1

3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯胺



III.1.a

4-(2-溴-乙氧基)-3-氯-硝基苯

將36.6 ml(416 mmol)1,2-二溴乙烷溶於200 ml DMF中，且添加11.5 g(83.3 mmol)碳酸鉀。將40 ml DMF中的7.20 g(41.6 mmol)2-氯-4-硝基-酚逐滴緩慢添加至此混合物中。於環境溫度下將混合物攪拌3小時。除去溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯中，且以飽和鹽水溶液洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥。除去溶劑且經由具有石油醚/乙酸乙酯梯度(4:1至

9:1)的矽膠管柱純化殘留物。

產量：7.9 g(理論值的68%)，

R_f值：0.55(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 3:1)

$C_8H_7BrClNO_3$

III.1.b

3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-硝基苯

將7.80 g(27.8 mmol)4-(2-溴-乙氧基)-3-氯-硝基苯(III.1.a)及10.1 ml(84.0 mmol)4-甲基-哌啶溶於100 ml二氯甲烷中，且於環境溫度下攪拌12小時。接著以二氯甲烷/甲醇49:1作為溶離劑將混合物經400 g氧化鋁(活性2-3)過濾。

產量：6.9 g(理論值的83%)，

R_f值：0.50(氧化鋁，石油醚/乙酸乙酯= 3:1)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$

EII質譜：m/z = 299/301 $[M+H]^+$

III.1.c

3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

將6.90 g(23.1 mmol)3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-硝基苯(III.1.b)溶於100 ml四氫呋喃中，且於20 psi之壓力下在環境溫度下，以氫及作為催化劑的3.0 g雷尼(raney)鎳氫化8小時。接著濾除催化劑，除去溶劑，且經由以二氯甲烷/甲醇梯度(33:1至9:1)作為溶離劑的矽膠管柱純化殘留物。

產量：3.66 g(理論值的59%)，

R_f值：0.50(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 9:1)

$C_{14}H_{21}ClN_2O$

EII質譜：m/z = 269/271 $[M+H]^+$

類似於上述方法亦可合成下列化合物：

(III.2)4-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

(III.3)4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

(III.4)3-氯-4-[2-(嗎啉-4-基)-乙氧基]-苯胺

(III.5)3-氯-4-[2-(N-甲基-環丙基甲基胺基)-乙氧基]-苯胺

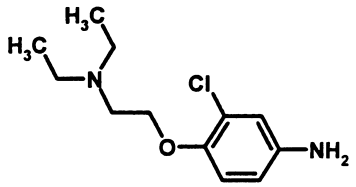
(III.6)3-氯-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

(III.7)3-氯-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯胺

(III.8)3-氯-4-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

實例IV.1

3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺



IV.1.a

3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-硝基苯

將52.0 g(0.30 mol)2-氯-4-硝基-酚溶於500 ml DMF中，且分批添加165 g(1.20 mol)碳酸鉀。將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。接著添加51.6 g(0.30 mol)2-二乙胺基-乙基氯化物-鹽酸鹽，且於環境溫度下將混合物攪拌3天。此後濾除混合物，除去溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯中且以水洗滌。經氧化鋁(活性2-3)過濾有機相且藉由蒸發濃縮。

產量：41.0 g(理論值的50%)，

R_f值：0.60(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9:1:0.01)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$

IV.1.b

3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

將41.0 g(150 mmol)3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-硝基苯(IV.1.a)溶於250 ml甲醇中且於50 psi之壓力下在環境溫度下以氫及作為催化劑的4.0 g阮尼鎳氫化5小時。接著濾除催化劑且除去溶劑。自石油醚中重結晶殘留物且在真空中將其乾燥。

產量：33.0 g(理論值的91%)，

R_f值：0.40(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9:1:0.01)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$

EII質譜：m/z = 243/245 $[M+H]^+$

類似於上述方法亦合成下列化合物：

(IV.2) 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

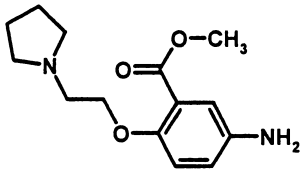
(IV.3) 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯胺

(IV.4) 4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯胺

(IV.5) 4-(3-二乙胺基-丙氧基)-苯胺

實例V.1

3-甲氧羰基-4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯胺



V.1.a

3-甲氧羰基-4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-硝基苯

將3.43 g(29.8 mmol)2-吡咯啶-1-基-乙醇溶於60 ml甲苯中且分批添加575 mg(25.0 mmol)鈉。將混合物加熱至100℃且接著於50℃下額外攪拌12小時。冷卻後分批添加5.00 g(22.5 mmol)2-氯-5-硝基-苯甲酸甲酯且於環境溫度下將混合物攪拌1天。此後除去溶劑，將殘留物溶於二氯甲烷中且以水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相且藉由旋轉蒸發濃縮。最後經由以二氯甲烷/甲醇/氨梯度(8:2至8:2:0.1)作為溶離劑的矽膠管柱純化產物。

產量：1.65 g(理論值的25%)，

R_f值：0.45(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨= 9:1:0.1)

$C_{14}H_{18}N_2O_5$

EII質譜：m/z = 295 $[M+H]^+$

V.1.b

3-甲氧羰基-4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯胺

將1.65 g(5.61 mmol)3-甲氧羰基-4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-硝基苯(V.1.a)溶於100 ml甲醇中且以氫及作為催化劑的200 mg阮尼鎳氫化直至反應完成。接著濾除催化劑且除去溶劑。

產量：1.43 g(理論值的97%)，

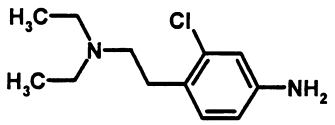
R_f值：0.15(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨= 9:1:0.1)

$C_{14}H_{20}N_2O_3$

EII質譜：m/z = 265 $[M+H]^+$

實例VI.1

3-氯-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺



VI.1.a

(2-氯-4-硝基-苯基)-乙酸氯化物

將8.10 g(37.6 mmol)(2-氯-4-硝基-苯基)-乙酸懸浮於40 ml亞硫醯氯中且回流2小時。不用任何更多之純化進一步使產物發生反應。

粗產量：8.80 g(理論值的100%)

$C_8H_5Cl_2NO_3$

VI.1.b

2-(2-氯-4-硝基-苯基)-N,N-二乙基-乙醯胺

將5.67 ml(54.0 mmol)二乙胺溶於50 ml乙酸乙酯中且於0℃下逐滴緩慢添加50 ml乙酸乙酯中的3.20 g(13.7 mmol)(2-氯-4-硝基-苯基)-乙酸氯化物(VI.1.a)。接著於環境溫度下額外攪拌混合物2小時。此後再添加一些乙酸乙酯且將混合物以水洗滌兩次且以飽和鹽水溶液洗滌兩次。經硫酸鈉乾燥有機相，除去溶劑且於真空中乾燥殘留物。

產量：3.70 g(理論值的100%)

R_f值：0.45(矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$

EII質譜：m/z = 271/273 $[M+H]^+$

VI.1.c

[2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-二乙基-胺

於環境溫度下將65.0 ml(65.0 mmol)的1 M硼烷-THF溶液逐滴添加至3.70 g(13.7 mmol)2-(2-氯-4-硝基-苯基)-N,N-二乙基-乙醯胺(VI.1.b)於130 ml THF中的溶液中，且攪拌混合物4小時。接著蒸發反應混合物且將殘留物與15 ml甲醇及15 ml稀鹽酸組合。接著於100℃下將混合物攪拌15分鐘，以水冷卻及稀釋。接著以碳酸鈉溶液鹼化混合物且以乙酸乙酯萃取兩次。將經組合之有機相以水萃取兩次且以飽和鹽水溶液萃取一次，且經硫酸鈉乾燥。藉由以石油醚/乙酸乙酯(4:1)作為溶離劑的Alox(中性，活性II-III)管柱層析進行純化。

產量：2.10 g(理論值的60%)

R_f值：0.65(Alox，石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$

VI.1.d

3-氯-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺

將2.00 g(7.79 mmol)[2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-二乙基-胺(VI.1.c)溶於50 ml THF中且於25 psi之壓力下在環境溫度下以氫及作為催化劑的0.8 g阮尼鎳氫化2.5小時。接著濾除催化劑且除去溶劑。

產量：1.80 g(理論值的100%)

R_f值：0.45(Alox，石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)

$C_{12}H_{19}ClN_2$

EII質譜：m/z = 227/229 $[M+H]^+$

類似於上述方法亦合成下列化合物：

(VI.2)3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙基]-苯胺

(VI.3)3-氯-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙基]-苯胺

(VI.4)3-氯-4-[2-(N-甲基-異丙胺)-乙基]-苯胺

(VI.5)3-氯-4-{2-[4-(嗎啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙基}-苯胺

(VI.6)3-氯-4-[2-(4-羥基-4-三氟甲基-哌啶-1-基)-乙基]-苯胺

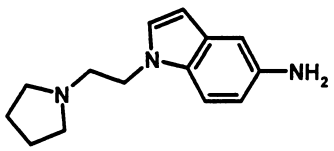
(VI.7)3-氯-4-[2-(4-第三丁氧羰基胺基-哌啶-1-基)-乙基]-苯胺

(VI.8)3-氯-4-[2-(N-乙基-2-羥基-乙胺基)-乙基]-苯胺

(VI.9)2-胺基-5-(哌啶-1-基-甲基)-吡啶

實例 VII.1

5-胺基-1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1*H*-吲哚



VII.1.a

5-硝基-1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1*H*-吲哚

將16.2 g(100 mmol)5-硝基吲哚、35.0 g(206 mmol)1-(2-氯-乙基)-吡咯啶-鹽酸鹽及51.0 g(369 mmol)碳酸鉀於500 ml DMF中的反應混合物於環境溫度下攪拌48小時且接著過濾。蒸發濾液，將殘留物溶於二氯甲烷中且經硫酸鈉乾燥。濾除乾燥劑且蒸發濾液。

產量：25 g(理論值的96%)

R_f值：0.65(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9:1:0.1)

$C_{14}H_{17}N_3O_2$

EII質譜：m/z = 260 $[M+H]^+$

VII.1.b

5-胺基-1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1*H*-吲哚

類似於實例VI.1.d自作為溶劑之THF中的27.0 g (104 mmol) 5-硝基-1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1*H*-吲哚(VII.1.a)製備。

產量：23.2 g(理論值的97%)

R_f值：0.50(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9:1:0.1)

$C_{14}H_{19}N_3$

EII質譜：m/z = 230 $[M+H]^+$

類似於上述方法亦合成下列化合物：

(VII.2)5-胺基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1*H*-吲哚

(VII.3)5-胺基-1-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙基)-1*H*-吲哚

(VII.4)5-胺基-1-(2-二異丙胺基-乙基)-1*H*-吲哚

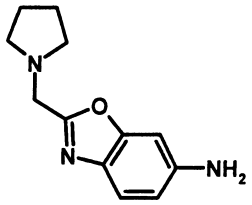
(VII.5)5-胺基-1-{2-[雙-(2-甲氧基乙基)-胺基]-乙基}-1*H*-吲哚

(VII.6)5-胺基-1-[2-(N-苯甲基-乙胺基)-乙基]-1*H*-吲哚

(VII.7)5-胺基-1-(2-二乙胺基-乙基)-1*H*-吲哚

實例VIII.1

2-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯并噁唑-6-基-胺



VIII.1.a

2-氯甲基-6-硝基-苯并噁唑

將12.0 g(77.9 mmol)2-胺基-4-硝基-酚及10.5 ml(77.9 mmol)2-氯-1.1.1-三甲氧基-乙烷於110 ml乙醇中的反應混合物於80℃下攪拌3小時。此後將混合物傾倒至水上且濾除所形成之沉澱物。以水洗滌濾液且於80℃下乾燥。

產量：14.2 g(理論值的86%)

$C_8H_5ClN_2O_3$

EII質譜：m/z = 213/215 $[M+H]^+$

VIII.1.b

6-硝基-2-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯并噁唑

將3.00 g(14.1 mmol)2-氯甲基-6-硝基-苯并噁唑(VIII.1.a)、1.50 ml(18.0 mmol)吡咯啶及3.90 g(28.2 mmol)碳酸鉀於30 ml DMF中的反應混合物於50℃下攪拌12小時。此後以水稀釋混合物且以乙醚覆蓋。濾除所形成之沉澱物且於80℃下乾燥。

產量：1.80 g(理論值的52%)

$C_{12}H_{13}N_3O_3$

EII質譜：m/z = 248 $[M+H]^+$

VIII.1.c

2-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯并噁唑-6-基-胺

類似於實例VI.1.d自作為溶劑之甲醇中的1.80 g(7.28 mmol)6-硝基-2-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯幷噁唑(VIII.1.b)製備。

產量：1.10 g(理論值的70%)

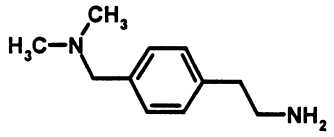
R_f值：0.60(氧化鋁，二氯甲烷/乙醇= 20:1)

$C_{12}H_{15}N_3O$

EII質譜：m/z = 218 $[M+H]^+$

實例IX.1

2-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-乙胺



IX.1.a

(4-二甲基胺基甲基-苯基)-乙腈

將4.40 g(20.9 mmol)(4-溴甲基)-乙腈(製備方法參見Magnet. Reson. Chem. 2000, 38, 129-134)、1.71 g(21.0 mmol)二甲基胺-鹽酸鹽及9.12 g(66.0 mmol)碳酸鉀於30 ml丙酮中的反應混合物於環境溫度下攪拌4小時。此後藉由蒸發濃縮混合物，將其溶於二氯甲烷中且以水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相且接著除去溶劑。

產量：3.60 g(理論值的99%)

$C_{11}H_{14}N_2$

EII質譜：m/z = 175 $[M+H]^+$

IX.1.b

2-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-乙胺

將 3.60 g(20.7 mmol)(4-二甲基胺基甲基-苯基-乙腈)(IX.1.a)溶於50 ml甲醇氨且在3 bar之壓力下於50℃下以氫及作為催化劑的0.45 g阮尼鎳氫化5小時。接著濾除催化劑且除去溶劑。

產量：3.60 g(理論值的98%)

R_f值：0.20(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 9:1)

$C_{11}H_{18}N_2$

EII質譜：m/z = 179 $[M+H]^+$

類似於上述方法亦合成下列化合物：

(IX.2)2-[4-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯基]-乙胺

(IX.3)2-[4-(3-氮雜-螺[5.5]十一烷-3-基-甲基)-苯基]-乙胺

(IX.4)2-[4-(4-羥基-4-苯基-哌啶-1-基-甲基)-苯基]-乙胺

(IX.5){1-[4-(2-胺基-乙基)-苯甲基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺

(IX.6)2-甲基-2-[4-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯基]-丙胺

實例X

使用國際專利申請案WO 01/27081中已描述之方法可合成下列化合物或至少類似於其中所述之方法可製備下列化合物：

(X.1)4-(哌啶-1-基-甲基)-苯胺

(X.2)4-(二乙胺基甲基)-苯胺

(X.3)4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺

(X.4)3-氯-4-(哌啶-1-基-甲基)-苯胺

(X.5)3-氯-4-[(順-3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲基]-苯胺

(X.6)4-[(3.5-二甲基-哌啶-1-基)-甲基]-苯胺

(X.7)4-[(4-甲氧基-哌啶-1-基)-甲基]-苯胺

(X.8)4-[(4-甲基-哌啶-1-基)-甲基]-苯胺

(X.9)4-[(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基]-苯胺

(X.10)4-[(N-甲基-環丙基甲基胺基)-甲基]-苯胺

(X.11)4-[(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲基]-苯胺

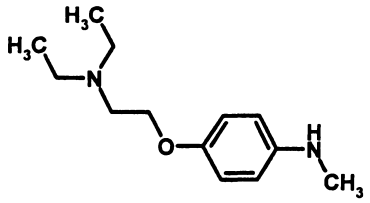
(X.12)4-(吡咯啶-1-基-甲基)-苯胺

(X.13)4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯胺

(X.14)4-[(4-羥基-哌啶-4-基)-甲基]-苯胺

實例XI.1

N-甲基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺



XI.1.a

N-甲氧羰基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

將76.4 g(0.367 mol)4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺(化合物IV.2)及102 ml(0.733 mol)三乙胺溶於400 ml THF中且於環境溫度下經45分鐘添加200 ml THF中的49.2 g(0.367 mol)焦碳酸二甲酯。於環境溫度下額外攪拌混合物2小時。此後蒸發溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯及水中且將有機相以水洗滌兩次。除去溶劑且經由以石油醚/乙酸乙酯(3:1)作為溶離劑的氧化鋁管柱純化殘留物。

產量：63.3 g(理論值的65%)，

R_f值：0.60(氧化鋁，石油醚/乙酸乙酯= 1:3)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$

EII質譜：m/z = 267 $[M+H]^+$

XI.1.b

N-甲基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

將10.7 g(280 mmol)氫化鋁鋰置入600 ml THF中且於0℃下小心地逐滴添加300 ml THF中的30.0 g(113 mmol)N-甲氧羰基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺(化合物XI.1.a)。於環境溫度下攪拌混合物12小時。此後額外添加7.00 g(183 mmol)氫化鋁鋰且於環境溫度下額外攪拌混合物24小時。此後將其小心地以氫氧化鈉溶液中和。過濾混合物，經硫酸鈉乾燥濾液且最後除去溶劑。

產量：24.7 g(理論值的99%)，

R_f值：0.45(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨= 9:1:0.1)

$C_{13}H_{22}N_2O$

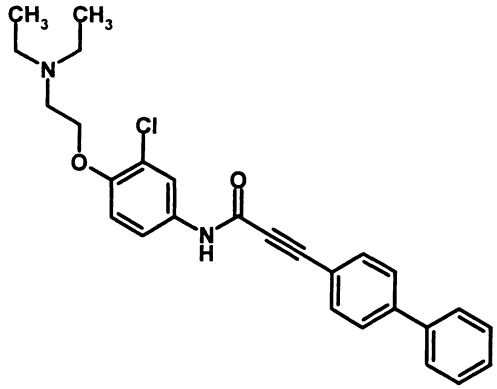
EII質譜：m/z = 223 $[M+H]^+$

類似於上述製備方法亦可合成下列化合物：

(XI.2) N-甲基-4-(哌啶-1-基-甲基)-苯胺

實例XII.1

3-聯苯-4-基-丙炔酸-[3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



將0.48 g(2.0 mmol)聯苯-4-基-丙炔酸氯化物(製備方法參見Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 851)溶於15 ml甲苯中且於環境溫度下逐滴添加10 ml甲苯中的0.58 g(2.4 mmol)[2-(2-氯-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺(離析劑IV.1)。於環境溫度下攪拌混合物8小時，除去溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯中且以水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，除去溶劑且經由以二氯甲烷/甲醇/氨(9:1:0.01)作為溶離劑的矽膠管柱純化殘留物。

產量：0.28 g(理論值的31%)

M.p.: 105-108℃

R_f值：0.50(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9:1:0.1)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$

EII質譜：m/z = 447/449 $[M+H]^+$

類似於上述方法亦合成下列化合物：

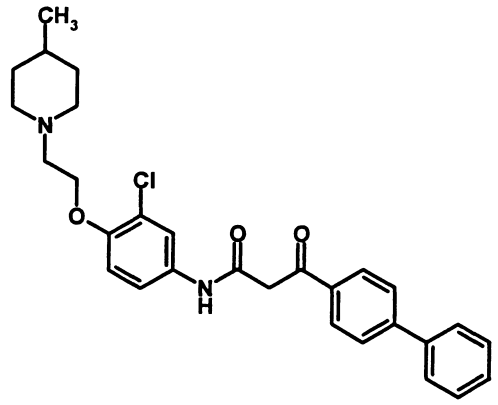
(XII.2) 3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基-)-丙炔酸-[3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

(XII.3) 3-(3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸-{3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基-)-乙基]-苯基}-醯胺

製備終點化合物：

實例1.0

3-聯苯-4-基-N-{3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氧代-丙醯胺



將300 mg(1.00 mmol)3-聯苯-4-基-3-氧代-丙炔酸乙酯(離析劑I.1)及269 mg(1.00 mmol)3-氯-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯胺(離析劑III.1)溶於5 ml甲苯中且於120℃下在敞口試管中攪拌8小時，同時蒸餾出乙醇。冷卻後，添加石油醚，將所形成之沉澱物抽吸過濾且於80℃下在真空中乾燥。

產量：300 mg(理論值的61%)，

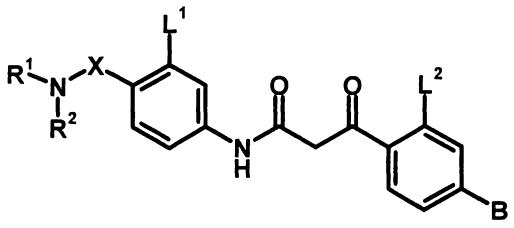
R_f值：0.60(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨= 9:1:0.1)

M.p. 135-139℃

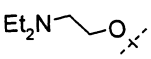
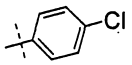
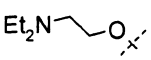
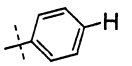
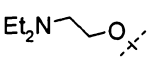
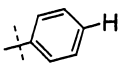
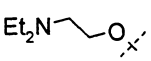
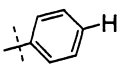
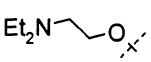
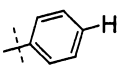
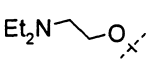
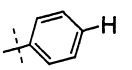
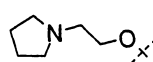
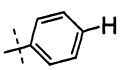
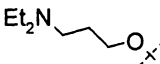
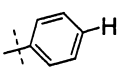
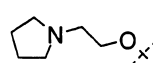
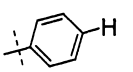
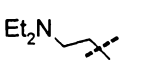
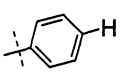
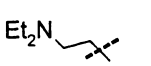
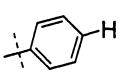
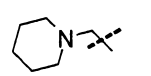
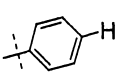
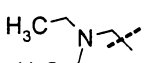
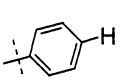
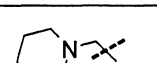
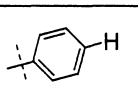
$C_{29}H_{31}ClN_2O_3$

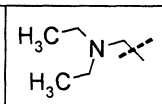
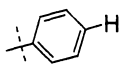
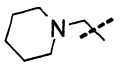
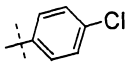
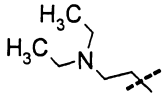
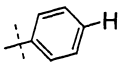
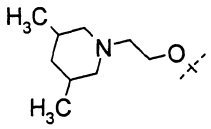
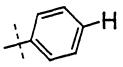
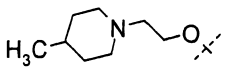
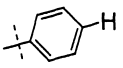
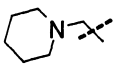
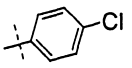
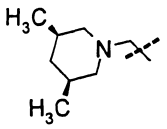
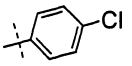
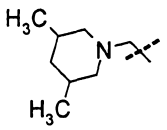
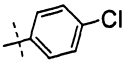
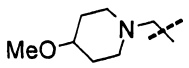
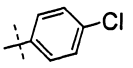
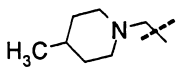
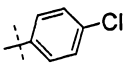
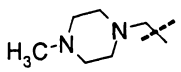
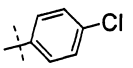
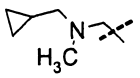
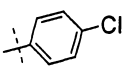
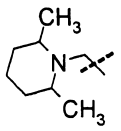
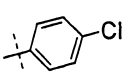
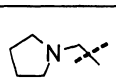
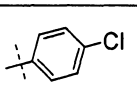
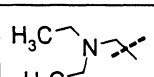
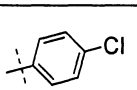
EII質譜：m/z = 491/493 $[M+H]^+$

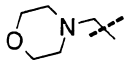
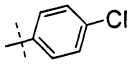
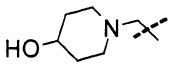
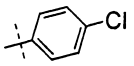
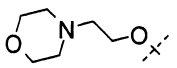
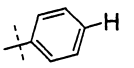
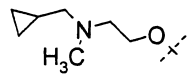
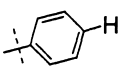
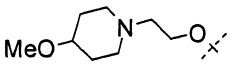
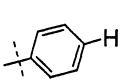
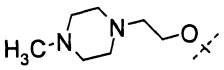
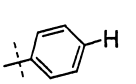
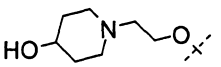
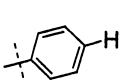
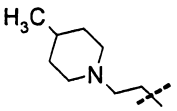
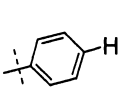
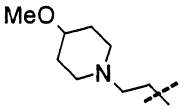
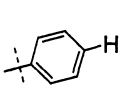
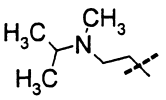
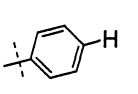
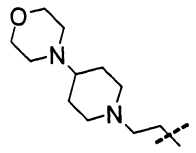
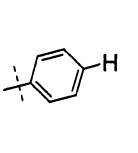
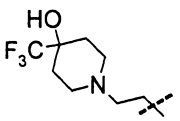
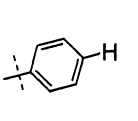
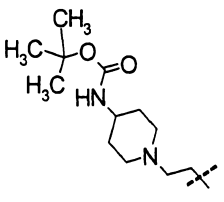
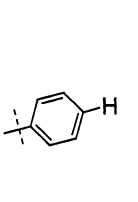
類似於實例1.0製備下列通式I-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

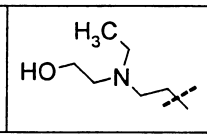
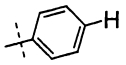


(I-1)

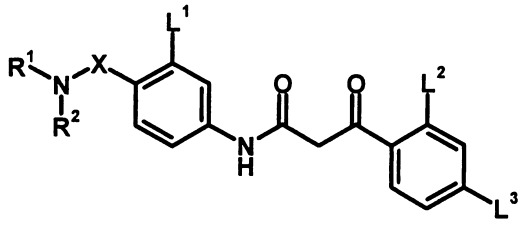
實例	R^1R^2NX	L^1	L^2	B	離析劑	質譜	M.p.[℃]	R_f值*
1.1		-Cl	-H		II.1 IV.1	499/501/503 $[M+H]^+$	175-180	0.50 (A)
1.2		-H	-H		I.1 IV.2	431 $[M+H]^+$	140-142	0.40 (A)
1.3		$-OCH_3$	-H		I.1 IV.3	461 $[M+H]^+$	108-110	0.60 (B)
1.4		-Cl	-Cl		II.2 IV.1	499/501/503 $[M+H]^+$	108-111	0.40 (C)
1.5		-H	-Cl		II.2 IV.2	465/467[M+ $H]^+$	108-112	0.40 (A)
1.6		$-OCH_3$	-Cl		II.2 IV.3	495/497[M+ $H]^+$	157-160	0.70 (B)
1.7		$-CF_3$	-H		I.1 IV.4	497 $[M+H]^+$	130-135	0.45 (D)
1.8		-H	-H		I.1 IV.5	445 $[M+H]^+$	152-157	0.45 (D)
1.9		$-COO-CH_3$	-H		I.1 V.1	487 $[M+H]^+$	131-135	0.45 (D)
1.10		-Cl	-H		I.1 VI.1	449/451[M+ $H]^+$	118-122	0.20 (A)
1.11		-Cl	-Cl		II.2 VI.1	483/485/487 $[M+H]^+$	132-136	0.20 (A)
1.12		-H	-H		I.1 X.1	413 $[M+H]^+$	157-160	0.50 (A)
1.13		-H	-H		I.1 X.2	401 $[M+H]^+$	126-130	0.60 (A)
1.14		-H	-Cl		II.2 X.1	447/449 $[M+H]^+$	72-75	0.50 (A)

1.15		-H	-Cl		II.2 X.2	435/437 $[M+H]^+$	155-160	0.50 (A)
1.16		-H	-H		II.1 X.1	447/449 $[M+H]^+$	202-204	0.40 (A)
1.17		-H	-H		I.1 X.3	415 $[M+H]^+$	144-148	0.50 (D)
1.18		$-OCH_3$	-H		I.1 III.2	501 $[M+H]^+$	224-228	0.60 (D)
1.19		$-OCH_3$	-H		I.1 III.3	487 $[M+H]^+$	106-110	0.60 (D)
1.20		-Cl	-H		II.1 X.4	482 $[M+H]^+$	175-177	0.45 (C)
1.21		-Cl	-H		II.1 X.5	509/511/513 $[M+H]^+$	174-177	0.80 (C)
1.22		-H	-H		II.1 X.6	475/477[M+ H]$^+$	175-178	0.45 (D)
1.23		-H	-H		II.1 X.7	477/479[M+ H]$^+$	178-181	0.50 (C)
1.24		-H	-H		II.1 X.8	461/463[M+ H]$^+$	168-170	0.35 (C)
1.25		-H	-H		II.1 X.9	462/464[M+ H]$^+$	176-178	0.30 (D)
1.26		-H	-H		II.1 X.10	447/449[M+ H]$^+$	167-170	0.50 (C)
1.27		-H	-H		II.1 X.11	475/477[M+ H]$^+$	168-171	0.45 (C)
1.28		-H	-H		II.1 X.12	433/435[M+ H]$^+$	187-189	0.35 (C)
1.29		-H	-H		II.1 X.2	435/437[M+ H]$^+$	175-178	0.35 (C)

1.30		-H	-H		II.1 X.13	449/451 $[M+H]^+$	188-190	0.45 (C)
1.31		-H	-H		II.1 X.14	463/465[M+H]$^+$	146-149	0.30 (C)
1.32		-Cl	-H		I.1 III.4	479/481 $[M+H]^+$	120-126	0.70 (D)
1.33		-Cl	-H		I.1 III.5	477/479 $[M+H]^+$	130-132	0.40 (C)
1.34		-Cl	-H		I.1 III.6	507/509 $[M+H]^+$	120-125	0.40 (C)
1.35		-Cl	-H		I.1 III.7	492/494 $[M+H]^+$	130-135	0.30 (C)
1.36		-Cl	-H		I.1 III.8	493/495 $[M+H]^+$	115-118	0.30 (C)
1.37		-Cl	-H		I.1 VI.2	475/477 $[M+H]^+$	227-232	0.44 (C)
1.38		-Cl	-H		I.1 VI.3	491/493 $[M+H]^+$	>130	0.53 (C)
1.39		-Cl	-H		I.1 VI.4	449/451 $[M+H]^+$	81-85	0.32 (C)
1.40		-Cl	-H		I.1 VI.5	546/548 $[M+H]^+$	171-175	0.24 (C)
1.41		-Cl	-H		I.1 VI.6	545/547 $[M+H]^+$	187-191	0.38 (C)
1.42		-Cl	-H		I.1 VI.7	576/578 $[M+H]^+$	157-159	0.42 (C)

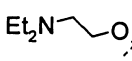
1.43		-Cl	-H		I.1 VI.8			

實例 2

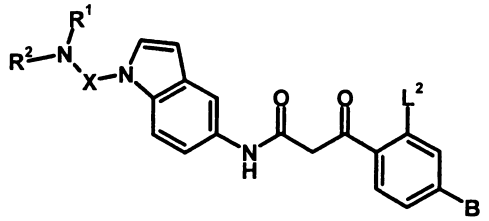


(II-1)

類似於實例1.0製備下列通式II-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

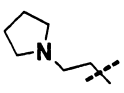
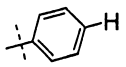
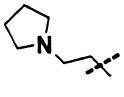
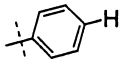
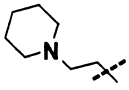
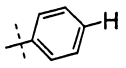
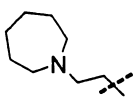
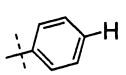
实例	R^1R^2NX	L^1	L^2	L^3	離析劑	質譜	M.p. [℃]	R_f 值*
2.0		-Cl	-H	$-OCH_3$	II.3 IV.1	419/421 $[M+H]^+$	120-122	0.40 (A)

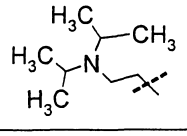
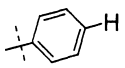
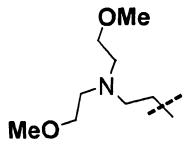
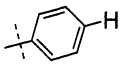
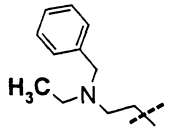
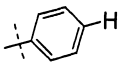
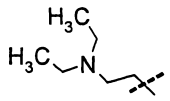
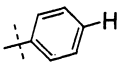
實例 3



(III-1)

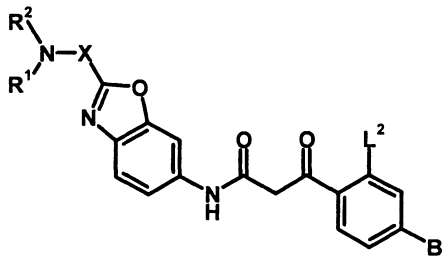
類似於實例1.0製備下列通式III-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

實例	R^1R^2NX	L^2	B	離析劑	質譜	M.p. [℃]	R_f值*
3.0		-Cl		II.2 VII.1	419/421 $[M+H]^+$	120-122	0.40 (A)
3.1		-H		I.1 VII.1	452 $[M+H]^+$	135-142	0.50 (A)
3.2		-H		I.1 VII.2	466 $[M+H]^+$	60-65	0.50 (D)
3.3		-H		I.1 VII.3	480 $[M+H]^+$	127-129	0.50 (D)

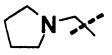
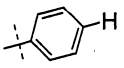
3.4		-H		I.1 VII.4	482 $[M+H]^+$	139-144	0.65 (D)
3.5		-H		I.1 VII.5	514 $[M+H]^+$	83-86	0.60 (D)
3.6		-H		I.1 VII.6	516 $[M+H]^+$	85-90	0.70 (D)
3.7		-H		I.1 VII.7	454 $[M+H]^+$	99-104	0.55 (D)

實例 4

類似於實例1.0製備下列通式IV-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

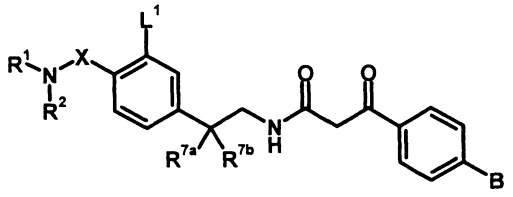


(IV-1)

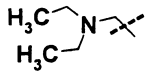
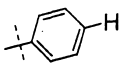
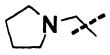
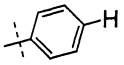
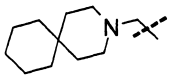
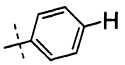
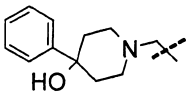
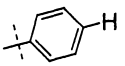
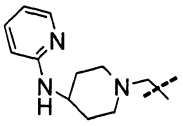
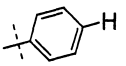
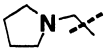
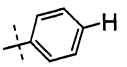
實例	R^1R^2NX	L^2	B	離析劑	質譜	M.p.[℃]	R_f值*
4.0		-H		I.1 VIII.1	440$[M+H]^+$	135-138	0.55 (D)

實例 5

類似於實例1.0製備下列通式V-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

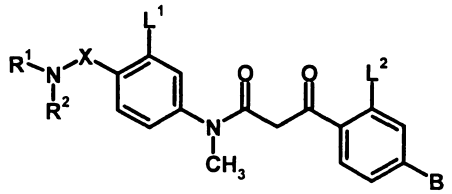


(V-1)

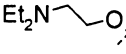
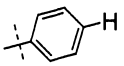
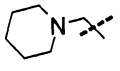
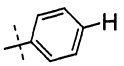
實例	R^1R^2NX	R^{7a}/R^{7b}	B	離析劑	質譜	M.p. [℃]	R_f值*
5.0		-H		I.1 IX.1	401[M+H]$^+$	120-125	0.40 (D)
5.1		-H		I.1 IX.2	427[M+H]$^+$	121-125	0.55 (D)
5.2		-H		I.1 IX.3	509[M+H]$^+$	107-111	0.40 (D)
5.3		-H		I.1 IX.4	533[M+H]$^+$	98-103	0.40 (D)
5.4		-H		I.1 IX.5	533[M+H]$^+$	109-112	0.30 (D)
5.5		$-CH_3$		I.1 IX.6	455[M+H]$^+$	100-106	0.40 (D)

實例6

類似於實例1.0製備下列通式VI-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

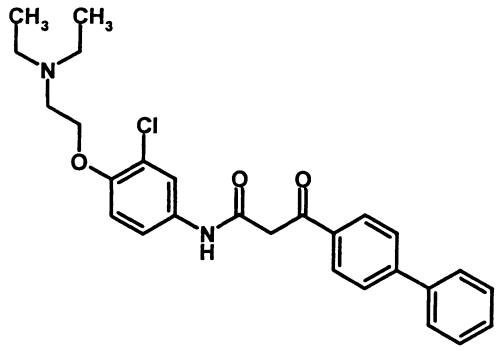


(VI-1)

實例	R^1R^2NX	L^1	L^2	B	離析劑	質譜	M.p.[℃]	R_f值*
6.0		-H	-H		I.1 XI.1	445[M+H]$^+$	108-112	0.50 (D)
6.1		-H	-H		I.1 XI.2	427[M+H]$^+$	175	0.70 (A)

實例7.0

3-聯苯-4-基-N-[3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-3-氧代-丙醯胺



將0.16 g(0.36 mmol)3-聯苯-4-基-丙炔酸-[3-氯-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺(離析劑XII.1)溶於10 ml水性乙醇中且添加0.10 ml(1.0 mmol)哌啶。在回流溫度下攪拌混合物8小時。冷卻後除去溶劑，將殘留物懸浮於醚中且濾除。於50℃下在真空中乾燥殘留物。

產量：75 mg(理論值的45%)，

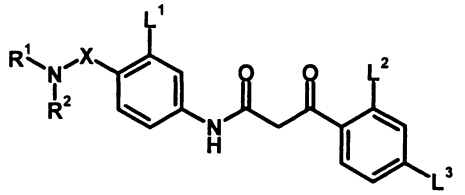
R_f值：0.40(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨= 9:1:0.01)

M.p. 148-151℃

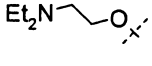
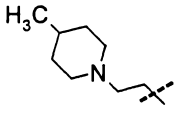
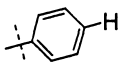
$C_{27}H_{29}ClN_2O_3$

EII質譜：m/z = 465/467 $[M+H]^+$

類似於實例7.0製備下列通式VII-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

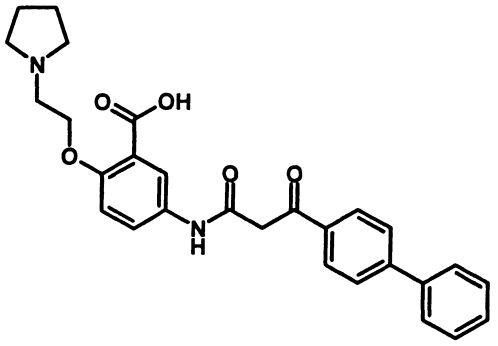


(VII-1)

實例	R^1R^2NX	L^1	L^2	L^3	離析劑	質譜	M.p. [℃]	R_f值*
7.1		-Cl	-Cl	$-CF_3$	XII.2	491/493/495 $[M+H]^+$	n. b.	0.40 (E)
7.2		-Cl	-Br		XII.3	553/555/ 557$[M+H]^+$	139-144	0.48 (C)

實例8.0

5-(3-聯苯-4-基-3-氧代-丙醯胺基)-2-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸



將0.25 g(0.51 mmol)5-(3-聯苯-4-基-3-氧代-丙醯胺基)-2-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(化合物1.9)溶於20 ml甲醇中，添加2.0 ml 1 N氫氧化鈉溶液且將混合物於50℃下攪拌3小時且於環境溫度下攪拌12小時。此後額外添加1.0 ml 1 N氫氧化鈉溶液且接著將混合物於50℃下額外攪拌該3小時。冷卻後添加3.0 ml 1 N鹽酸且接著於環境溫度下攪拌混合物1小時。蒸發溶劑，將殘留物溶於少量甲醇中，且將所得沉澱物抽吸過濾且於80℃下在真空中乾燥。

產量：240 mg(理論值的100%)，

R_f值：0.20(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨= 9:1:0.1)

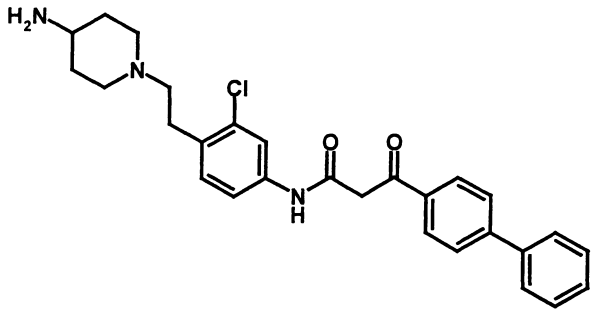
M.p. 236-240℃

$C_{28}H_{28}N_2O_5$

EII質譜：m/z = 473 $[M+H]^+$

實例9.0

N-{4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-乙基]-3-氯-苯基}-3-聯苯-4-基-3-氧代-丙醯胺



將0.19 g(0.33 mmol)N-{4-[2-(4-第三丁氧羰基胺基-哌啶-1-基)-乙基]-3-氯-苯基}-3-聯苯-4-基-3-氧代-丙醯胺(化合物1.41)溶於7 ml二氯甲烷中，添加500 ml三氟乙酸且於環境溫度下攪拌混合物12小時。此後添加飽和碳酸氫鈉溶液且將所形成之沉澱物抽吸過濾。於真空中將殘留物經氫氧化鈉乾燥。

產量：160 mg(理論值的100%)，

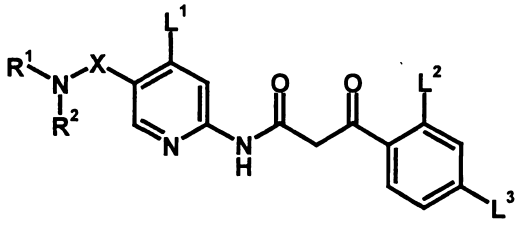
R_f值：0.10(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 9:1)

M.p. 144℃以上(分解)

$C_{28}H_{30}ClN_3O_2$

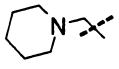
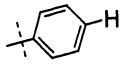
EII質譜：m/z = 476/478 $[M+H]^+$

實例10

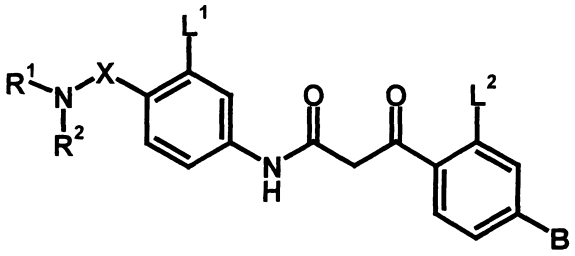


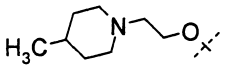
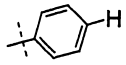
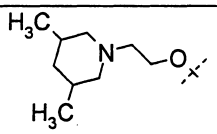
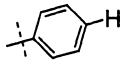
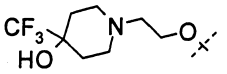
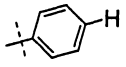
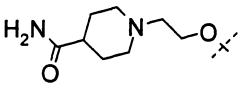
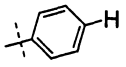
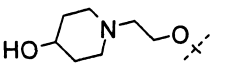
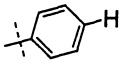
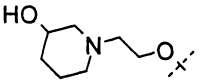
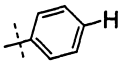
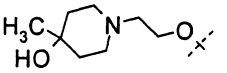
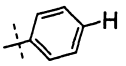
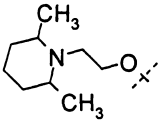
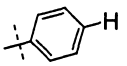
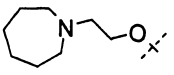
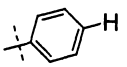
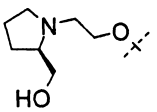
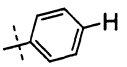
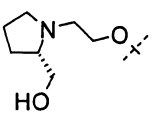
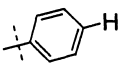
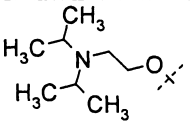
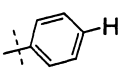
(VIII-1)

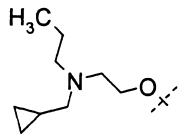
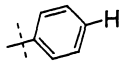
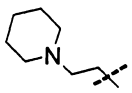
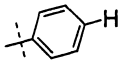
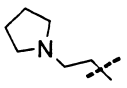
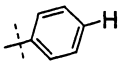
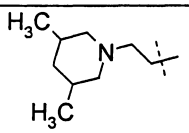
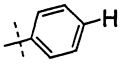
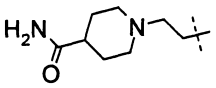
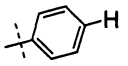
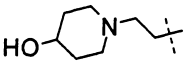
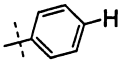
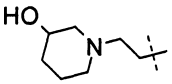
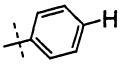
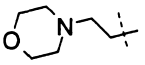
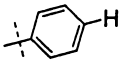
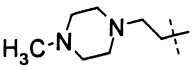
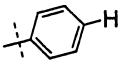
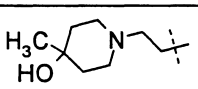
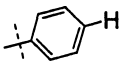
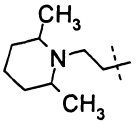
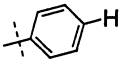
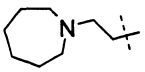
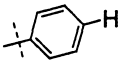
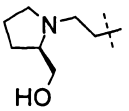
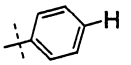
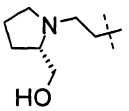
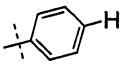
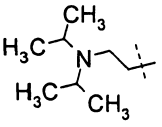
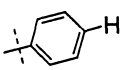
類似於實例1.0製備下列通式VIII-1之化合物，所用離析劑係展示於標題為"離析劑"之行中：

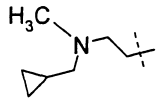
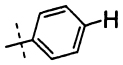
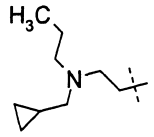
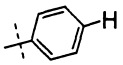
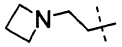
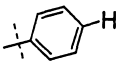
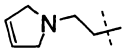
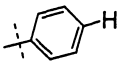
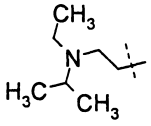
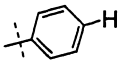
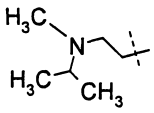
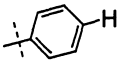
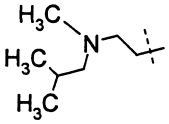
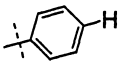
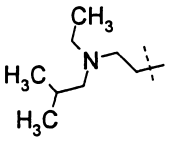
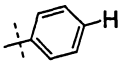
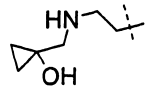
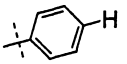
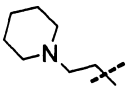
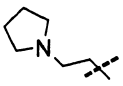
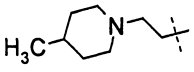
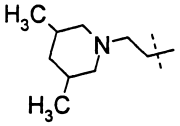
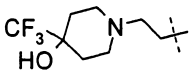
實例	R^1R^2NX	L^1	L^2	L^3	離析劑	質譜	M.p.[℃]	R_f值*
10.0		-H	-H		I.1 VI.9	414[M+H]$^+$	178-182	0.40 (A)

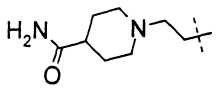
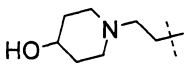
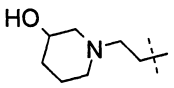
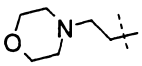
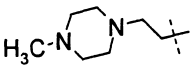
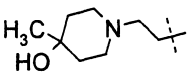
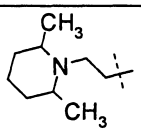
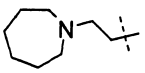
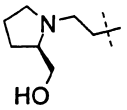
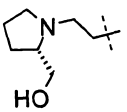
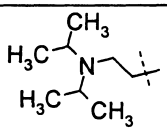
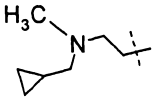
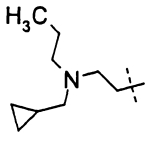
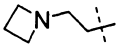
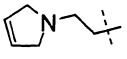
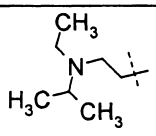
類似於前述實例可製備下列化合物：

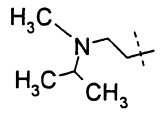
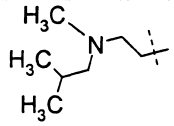
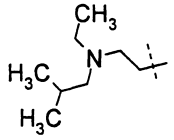
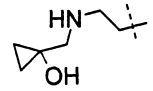
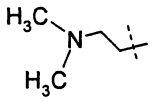
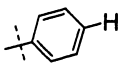
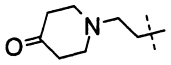
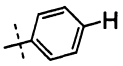
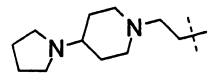
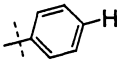
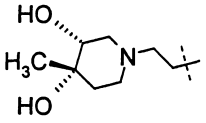
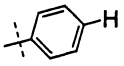
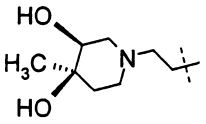
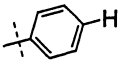
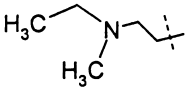
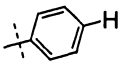


實例	R^1R^2NX	L^1	L^2	B
11		-Cl	-H	
12		-Cl	-H	
13		-Cl	-H	
14		-Cl	-H	
15		-Cl	-H	
16		-Cl	-H	
17		-Cl	-H	
18		-Cl	-H	
19		-Cl	-H	
20		-Cl	-H	
21		-Cl	-H	
22		-Cl	-H	

23		-Cl	-H	
24		-Cl	-H	
25		-Cl	-H	
26		-Cl	-H	
27		-Cl	-H	
28		-Cl	-H	
29		-Cl	-H	
30		-Cl	-H	
31		-Cl	-H	
32		-Cl	-H	
33		-Cl	-H	
34		-Cl	-H	
35		-Cl	-H	
36		-Cl	-H	
37		-Cl	-H	

38		-Cl	-H	
39		-Cl	-H	
40		-Cl	-H	
41		-Cl	-H	
42		-Cl	-H	
43		-Cl	-H	
44		-Cl	-H	
45		-Cl	-H	
46		-Cl	-H	
47		-Cl	-Cl	$-CF_3$
48		-Cl	-Cl	$-CF_3$
49		-Cl	-Cl	$-CF_3$
50		-Cl	-Cl	$-CF_3$
51		-Cl	-Cl	$-CF_3$

52		-Cl	-Cl	$-CF_3$
53		-Cl	-Cl	$-CF_3$
54		-Cl	-Cl	$-CF_3$
55		-Cl	-Cl	$-CF_3$
56		-Cl	-Cl	$-CF_3$
57		-Cl	-Cl	$-CF_3$
58		-Cl	-Cl	$-CF_3$
59		-Cl	-Cl	$-CF_3$
60		-Cl	-Cl	$-CF_3$
61		-Cl	-Cl	$-CF_3$
62		-Cl	-Cl	$-CF_3$
63		-Cl	-Cl	$-CF_3$
64		-Cl	-Cl	$-CF_3$
65		-Cl	-Cl	$-CF_3$
66		-Cl	-Cl	$-CF_3$
67		-Cl	-Cl	$-CF_3$

68		-Cl	-Cl	$-CF_3$
69		-Cl	-Cl	$-CF_3$
70		-Cl	-Cl	$-CF_3$
71		-Cl	-Cl	$-CF_3$
72		-Cl	-H	
73		-Cl	-H	
74		-Cl	-H	
75		-Cl	-H	
76		-Cl	-H	
77		-Cl	-H	

現將描述某些測定MCH受體拮抗活性之測試方法。額外，可使用熟練者已知之其他測試方法，例如Hoogduijn M等人於"Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701中所述藉由抑制cAMP生成作用之MCH受體調節抑制作用，及如Karlsson OP及Lofas S.在"Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein

Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138中所述於拮抗性物質存在下藉由電漿共振來生物感官量測MCH與MCH受體的結合力。測試對MCH受體之拮抗活性的其他方法係包含於上文所提及之參考案及專利文獻中，且因而將所用測試方法之描述併入本申請案中。

MCH-1受體結合力測試

方法：MCH結合至經hMCH-1R轉染之細胞上

物種：人

測試細胞：穩定轉染入hMCH-1R的CHO/Galpha 16細胞中

結果：IC5 0值

使用注射器(針為0.6 × 25 mm)將來自經人hMCH-1R穩定轉染之CHO/Galpha 16細胞的膜再次懸浮且在測試緩衝劑(50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM EGTA, pH 7.00；0.1%牛血清白蛋白(不含蛋白酶)，0.021%枯草桿菌素，1 μg/ml抗蛋白酶，1 μg/ml亮抑蛋白酶肽及1 μM磷美沙酮(phosphoramidone))中稀釋至5至15 μg/ml之濃度。

將200微升此膜部分(含有1至3 μg蛋白質)在環境溫度下與100 pM的^{125}I-酪胺醯基黑色素濃縮荷爾蒙(可由市面自NEN獲得之^{125}I-MCH)一起培育60分鐘，同時增加測試化合物於250微升終體積中之濃度。培育後，用細胞收集器經由以0.5% PEI處理之玻璃絲篩檢程式(GF/B, Unifilter Packard)過濾反應物。接著在添加閃爍劑物質(Packard Microscint 20)之後於量測設備(TopCount of Packard)中測

定保留在篩檢程式上的膜結合放射能。

將非特異性結合力定義為在培育期間於1微莫耳MCH存在下之結合放射能。

假定一受體結合位元點，進行濃度結合曲線之分析。

標準：

未標記MCH與經標記^{125}I-MCH競爭IC50值介於0.06與0.15 nM之間的受體結合。

放射性配位子的KD值為0.156 nM。

與MCH-1受體偶合之Ca^{2+}之活動性測試

方法：以人MCH(FLIPR^{384})進行鈣活動性測試

物種：人

測試細胞：經hMCH-1R穩定轉染之CHO/Galpha 16細胞

結果：第一量測：參考物(MCH 10^{-6}M)刺激性之百分比

第二量測：pKB值

試劑：	HBSS(10×)	(GIBCO)
	HEPES緩衝劑(1 M)	(GIBCO)
	泊洛尼克(Pluronic)F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	丙磺舒(Probenecid)	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	牛血清白蛋白(不含蛋白酶)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-麩醯胺酸	(GIBCO)
	效高黴素B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	齊辛(Zeocin)	(Invitrogen)

於 Ham's F12 細胞培養基(具有 L-麩醯胺酸；BioWhittaker；目錄號：BE12-615F)中培養純系 CHO/Galpha 16 hMCH-R1 細胞。其每 500 ml 含有 10% FCS、1% PENStrep、5 ml L-麩醯胺酸(200 mM儲備溶液)、3 ml效高黴素B(50 mg/ml於PBS中)及1.25 ml齊辛(100 μg/ml儲備溶液)。實驗前一天將細胞以每孔2500個細胞之密度塗於384孔微量滴定盤(由Costar製得，黑壁，帶透明底部)上，且在37℃、5% CO_2及95%相對濕度下於上述培養基中培養隔夜。在實驗當天於37℃下用已添加2 mM Fluo-4及4.6 mM丙磺舒之細胞培養基培育細胞45分鐘。饋入螢光染料後用已與0.07%丙磺舒組合的Hanks緩衝劑溶液(1 × HBSS, 20 mM HEPES)洗滌細胞四次。在與2.5% DMSO組合的Hanks緩衝劑溶液中稀釋測試物質。在最後的洗滌步驟5分鐘後，於FLIPR^{384}裝置(Molecular Devices；激發波長：488 nm；發射波長：帶通510至570 nm)中在384孔微量滴定盤中之物質存在下量測未受激細胞之背景螢光。為刺激細胞，將MCH於具有0.1% BSA之Hanks緩衝劑中稀釋，在最後的洗滌步驟35分鐘後移液至384孔細胞培養板中，且接著於FLIPR^{384}裝置中量測由MCH刺激之螢光。

資料分析：

第一量測：在減去背景的相對螢光最大時量測細胞Ca^{2+}活動性，且其表達為參考物(MCH 10^{-6}M)之最大訊號之百分比。此量測係用於鑒定測試物質之任何可能的促效效應。

第二量測：在減去背景的相對螢光最大時量測細胞Ca^{2+}

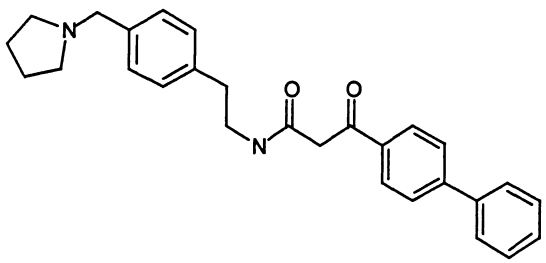
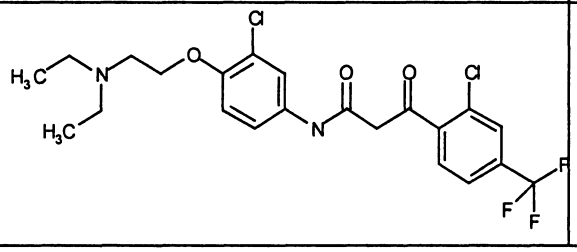
活動性，且其表達為參考物(MCH 10^{-6}M，訊號經標準化為100%)之最大訊號之百分比。藉由GraphPad Prism 2.01曲線程式以圖解方式測定具有或不具有測試物質(所定義之濃度)之MCH劑量活性曲線的EC50值。在所繪之圖表中MCH拮抗劑導致MCH刺激曲線向右移動。

將抑制作用表達為pKB值：

$$pKB=\log (EC_{50(\text{測試物質}+MCH)}/EC_{50(MCH)}-1)-\log c_{(\text{測試物質})}$$

在上述測試中根據本發明之化合物(包括其鹽)展示MCH受體拮抗活性。利用上述MCH-1受體結合力測試獲得劑量處於約10^{-10}至10^{-5} M、尤其為10^{-9}至10^{-6} M之範圍內的拮抗活性。

利用上述MCH-1受體結合力測試來測定下列IC50值：

化合物所根據之實例號	結構	IC_{50}值
5.1		63.7 nM
7.1		34.8 nM

下文將描述調配物之某些實例，其中術語"活性物質"表示一或多種根據本發明之化合物，包括其鹽。在具有一或多種所述活性物質之組合之一的狀況下，術語"活性物質"亦包括額外之活性物質。

實例A

含有1 mg活性物質之散劑吸入式膠囊

組合物：

1散劑吸入式膠囊含有：

活性物質	1.0 mg
乳糖	20.0 mg
硬質明膠膠囊	50.0 mg
	71.0 mg

製備方法：

將活性物質研磨至吸入所要求之粒度。將經研磨之活性物質與乳糖均勻混合。將混合物封裝入硬質明膠膠囊中。

實例B

用於Respimat®之含有1 mg活性物質之可吸入溶液

組合物：

1噴霧含有：

活性物質	1.0 mg
氯苄烷銨	0.002 mg
乙二胺四乙酸二鈉	0.0075 mg
補加純水	15.0 µl

製備方法：

將活性物質及氯苄烷銨溶於水中且封裝入Respimat®筒中。

實例C

用於噴霧器之含有1 mg活性物質之可吸入溶液

組合物：

1瓶含有：

活性物質	0.1 g
氯化鈉	0.18 g
氯苄烷銨	0.002 g
補加純水	20.0 ml

製備方法：

將活性物質、氯化鈉及氯苄烷銨溶於水中。

實例D

含有1 mg活性物質之推進劑型定劑量氣溶膠

組合物：

1噴霧含有：

活性物質	1.0 mg
卵磷脂	0.1%
補加推進劑氣體	50.0 µl

製備方法：

將微米尺寸化之活性物質均勻地懸浮於卵磷脂與推進劑氣體之混合物中。用計量閥將懸浮液轉移入加壓容器中。

實例E

含有1 mg活性物質之經鼻噴霧

組合物：

活性物質	1.0 mg
氯化鈉	0.9 mg
氯苄烷銨	0.025 mg

乙二胺四乙酸二鈉　0.05 mg

補加純水　0.1 ml

製備方法：

將活性物質及賦形劑溶於水中且轉移入相應容器中。

實例F

每5 ml含有5 mg活性物質之可注射溶液

組合物：

活性物質	5 mg
葡萄糖	250 mg
人血清白蛋白	10 mg
聚乙二醇四氫呋喃甲基醚	250 mg
補加注射用水	5 ml

製備：

將聚乙二醇四氫呋喃甲基醚及葡萄糖溶於注射用水(WfI)中；添加人血清白蛋白；加熱溶解活性成份；用WfI達到特定體積；在氮氣下轉移入安瓶中。

實例G

每20 ml含有100 mg活性物質之可注射溶液

組合物：

活性物質	100 mg
磷酸二氫鉀 = KH_2PO_4	12 mg
磷酸氫二鈉 = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
氯化鈉	180 mg
人血清白蛋白	50 mg

聚山梨醇酯80　　20 mg

補加注射用水　　20 ml

製備：

將聚山梨醇酯80、氯化鈉、磷酸二氫鉀及磷酸氫二鈉溶於注射用水(WfI)中；添加人血清白蛋白；加熱溶解活性成份；用WfI達到特定體積；在氮氣下轉移入安瓶中。

實例H

含有10 mg活性物質之凍乾粉

組合物：

活性物質　　10 mg

甘露醇　　300 mg

人血清白蛋白　　20 mg

製備：

將甘露醇溶於注射用水(WfI)中；添加人血清白蛋白；加熱溶解活性成份；用WfI達到特定體積；轉移入瓶中；冷凍乾燥。

用於凍乾粉之溶劑：

聚山梨醇酯80 =吐溫(Tween)80　　20 mg

甘露醇　　200 mg

補加注射用水　　10 ml

製備：

將聚山梨醇酯80及甘露醇溶於注射用水(WfI)中；轉移入安瓶中。

實例I

含有20 mg活性物質之錠劑

組合物：

活性物質	20 mg
乳糖	120 mg
玉米澱粉	40 mg
硬脂酸鎂	2 mg
聚乙烯吡咯酮K 25	18 mg

製備：

將活性物質、乳糖及玉米澱粉均勻混合；用聚乙烯吡咯酮水溶液粒化；與硬脂酸鎂混合；於製錠機中擠壓；錠劑重量為200 mg。

實例J

含有20 mg活性物質之膠囊

組合物：

活性物質	20 mg
玉米澱粉	80 mg
高度分散之二氧化矽	5 mg
硬脂酸鎂	2.5 mg

製備：

將活性物質、玉米澱粉及二氧化矽均勻混合；與硬脂酸鎂混合；在膠囊充填機中將混合物封裝入3號硬質明膠膠囊中。

實例K

含有50 mg活性物質之栓劑

組合物：

活性物質	50 mg
補加足量硬脂(Adeps solidus)	1700 mg

製備：

於約38℃下熔融硬脂；將經研磨之活性物質均勻分散於熔融硬脂中；冷卻至約35℃後將其傾倒入冷模中。

實例L

每1 ml含有10 mg活性物質之可注射溶液

組合物：

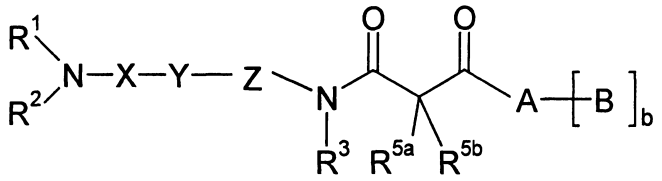
活性物質	10 mg
甘露醇	50 mg
人血清白蛋白	10 mg
補加注射用水	1 ml

製備：

將甘露醇溶於注射用水(WfI)中；添加人血清白蛋白；加熱溶解活性成份；用WfI達到特定體積；在氮氣下轉移入安瓶中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於通式I之β-酮醯胺化合物



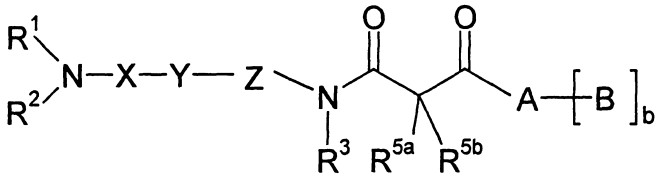
I

其中該等基團及殘基A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2、R^3、R^{5a}及R^{5b}具有請求項1所賦予之含義。本發明進一步係關於含有至少一種根據本發明之醯胺的醫藥組合物。鑒於其MCH受體拮抗活性之結果，根據本發明醫藥組合物適於治療代謝失調症及/或飲食失調症，特別是肥胖症、貪食症、厭食症、暴食症及糖尿病。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I之β-酮醯胺化合物、其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物及其鹽，



I

其中

R^1、R^2各自獨立表示H；視情況經基團R^{11}單或多取代之C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，同時在5-、6-或7-員環烷基之位置3或4上之-CH_2-基團可經-O-、-S-或-NR^{13}-置換；或視情況經基團R^{20}單或多取代及/或經硝基單取代之苯基或吡啶基，或者

R^1及R^2形成C_{2-8}-伸烷基橋，其中

- 一或兩個-CH_2-基團可各自獨立經-CH=N-或-CH=CH-置換，及/或

- 一或兩個-CH_2-基團可各自獨立經-O-、-S-、-SO-、-(SO_2)-、-C(=CH_2)-或-NR^{13}-以雜原子不直接接合在一起且基團-CO-不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之方式置換，

同時在上文所定義之伸烷基橋中一或多個H原子可經R^{14}置換，且

上文所定義之伸烷基橋可經一或兩個相同或不同的碳環基或雜環基Cy取代，使得伸烷基橋與基團Cy之間的鍵係以下列方式形成：

- 經由單鍵或雙鍵，

- 經由形成螺環系統之共同C原子，

- 經由形成稠合雙環系統之兩個共同鄰近C及/或N原子，或

- 經由形成橋環系統之三或更多個之C及/或N原子，

R^3表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-4}-烷基或苯基-C_{1-3}-烷基，

X表示C_{1-8}-伸烷基橋，其中

- 不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之-CH_2-基團可經-CH=CH-或-C≡C-置換，及/或

- 不直接鍵接至基團R^1R^2N-上之一或兩個非鄰近-CH_2-基團可各自獨立經-O-、-S-、-(SO)-、-(SO_2)-、-CO-或-NR^4-以各狀況下兩個O、S或N原子或O及S原子不直接接合在一起之方式置換，

同時橋X可連接至R^1上，包括鍵接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，同時橋X亦可額外連接至R^2上，包括連接至R^2及X上之N原子從而形成雜環基，且

同時伸烷基橋之兩個C原子或C及N原子可藉由額外C_{1-4}-伸烷基橋接合在一起，及

不直接連接至雜原子上之C原子可經R^{10}取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可經一或兩個相同或不同的選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-

烷基之取代基取代，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，及

Z表示單鍵或$-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$，

Y具有賦予Cy之含義之一 ，

同時R^1可連接至Y上，包括基團X及連接至R^1及X上之N原子從而形成與Y稠合的雜環基，及/或

X可連接至Y上，形成與Y稠合的碳環基或雜環基，及

A具有賦予Cy之含義之一，

B具有賦予Cy之含義之一，

b具有值0或1，

Cy表示選自下列含義之一之碳環基或雜環基：

- 3-至7-員飽和碳環基，

- 4-至7-員不飽和碳環基，

- 苯基，

- 具有N、O或S雜原子之4-至7-員飽和雜環基或5-至7-員不飽和雜環基，

- 具有兩或多個N雜原子或一或兩個N雜原子及一個O或S雜原子之5-至7-員飽和或不飽和雜環基，

- 具有一或多個相同或不同的選自N、O及/或S雜原子之5-或6-員芳族雜環基，

同時上述4-、5-、6-或7-員基團可經由兩個共同鄰近C原子與苯環或吡啶環稠合，且

在上述5-、6-或7-員基團中一或兩個非鄰近$-CH_2$基團可各自獨立經-CO-、$-C(=CH_2)-$、-(SO)-或$-(SO_2)-$基團

置換，且

上述6-或7-員飽和基團亦可以具有亞胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-亞胺基、亞甲基、C_{1-4}-烷基-亞甲基或二-(C_{1-4}-烷基)-亞甲基橋之橋環系統呈現，且

上述環基中一或多個C原子上可經R^{20}單或多取代(在苯基狀況下亦可額外經硝基單取代)，及/或一或多個NH基團可經R^{21}取代，

R^4具有賦予R^{17}之含義之一，或表示C_{3-6}-烯基或C_{3-6}-炔基，

R^{5a}、R^{5b}各自獨立表示H、C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、CF_3、F或Cl，當為烷基時之R^{5a}及R^{5b}可接合在一起，而與R^{5a}及R^{5b}所鍵接之C原子一起形成C_{3-7}-環烷基，

R^{7a}、R^{7c}各自獨立表示H、F、Cl、C_{1-4}-烷基或CF_3，

R^{7b}、R^{7d}各自獨立表示H、F、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基或CF_3，

當為烷基時之R^{7a}及R^{7b}可接合在一起，而與R^{7a}及R^{7b}所鍵接之C原子一起形成C_{3-7}-環烷基，及/或

為烷基之R^{7c}及R^{7d}可接合在一起，而與R^{7c}及R^{7d}所鍵接之C原子一起形成C_{3-7}-環烷基，或

為烷基之R^{7b}及R^{7d}可接合在一起，而與R^{7b}及R^{7d}所鍵接之兩個C原子一起形成C_{3-7}-環烷基；

R^{10}表示羥基、羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基、C_{1-4}-

烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{1-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷氧基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{1-3}-烷氧基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基或環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-羰基，

R^{11}表示C_{1-3}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O-、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基-、R^{15}-O-CO-、R^{15}-CO-O-、氰基、$R^{16}R^{17}N$-、$R^{18}R^{19}N$-CO-或Cy，

R^{13}具有賦予R^{17}之含義之一，

R^{14}表示鹵素、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O-、R^{15}-O-CO-、R^{15}-CO、R^{15}-CO-O-、$R^{16}R^{17}N$-、$R^{18}R^{19}N$-CO-、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-NH-、R^{15}-SO_2-NH、R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-O-C_{1-3}-烷基、$R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-烷基、$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-烷基或Cy-C_{1-3}-烷基-，

R^{15}表示H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或吡啶基-C_{1-3}-烷基，

R^{16}表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基、C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-3}-烷基、胺基-C_{2-6}-烷基、C_{1-4}-

烷基-胺基-C_{2-6}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基或環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-6}-烷基，

R^{17}具有賦予R^{16}之含義之一，或者表示

苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基、二氧戊環-2-基、C_{1-4}-烷基羰基、羥基-羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧羰基、C_{1-4}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基羰基胺基-C_{2-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基羰基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷基磺醯基、C_{1-4}-烷基磺醯基胺基-C_{2-3}-烷基或N-(C_{1-4}-烷基磺醯基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基-，

R^{18}、R^{19}各自獨立表示H或C_{1-6}-烷基，

R^{20}表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-4}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有賦予R^{22}之含義之一，

R^{21}表示C_{1-4}-烷基、羥基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-6}-烷基、C_{1-4}-烷基胺基-C_{2-6}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-6}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-羰基、C_{1-4}-烷氧基-羰基或C_{1-4}-烷基磺醯基，

R^{22}表示苯基-C_{1-3}-烷氧基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷基羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-烷基-胺基-羰基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-羰基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-4}-烷基-胺基羰基、苯基-胺基-羰基、C_{1-4}-烷基

-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、C_{1-4}-烷基-羰基-胺基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基、苯基-C_{1-3}-烷基胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-苯基-C_{1-3}-烷基-胺基、乙醯基胺基、丙醯基胺基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲基-胺基、羥基-C_{1-3}-烷基胺基羰基、(4-嗎啉基)-羰基、(1-吡咯啶基)-羰基、(1-哌啶基)-羰基、(六氫-1-氮呯基)-羰基、(4-甲基-1-哌嗪基)-羰基、胺基羰基胺基或C_{1-4}-烷基胺基羰基-胺基，

同時在上述基團及基中，尤其是在X、R^1至R^4、R^{10}至R^{22}中，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代及/或在各狀況下一或多個苯環可額外各自獨立包含一、二或三個選自基團F、Cl、Br、I、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C_{1-3}-烷基胺基、二-(C_{1-3}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基胺基-C_{1-3}-烷基及二-(C_{1-3}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基之取代基及/或可經硝基單取代，且

在各狀況下所存在之羧基的H原子或鍵結於N原子上的H原子可經能活體內斷裂之基團置換。

2. 如請求項1之β-酮醯胺化合物，其特徵為：R^1、R^2各自獨立表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-5}-烯基、C_{3-5}-炔基、C_{3-7}-環烷基、羥基-C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、(羥基-C_{3-7}-環

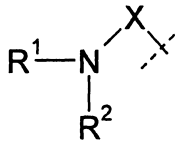
烷基)-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{2-4}-烷基、NC-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基、羥基-C_{1-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基-C_{1-4}-烷基、羧基-C_{1-4}-烷基、胺基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-4}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-4}-烷基、環-C_{3-6}-伸烷基亞胺基-C_{2-4}-烷基、吡咯啶-3-基、N-(C_{1-4}-烷基)-吡咯啶基、吡咯啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-吡咯啶基-C_{1-3}-烷基、哌啶-3-基或-4-基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶-3-基或-4-基、哌啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-哌啶基-C_{1-3}-烷基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、四氫哌喃基-C_{1-3}-烷基、四氫呋喃-3-基、四氫呋喃基-C_{1-3}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或吡啶基-C_{1-3}-烷基，同時在上述基團及殘基中，一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子(尤其是一個C原子)可各自獨立經Cl或Br單取代，且苯基或吡啶基可經如請求項1中所定義之基團R^{20}單或多取代及/或經硝基單取代。

3. 如請求項1之β-酮醯胺化合物，其特徵為：R^1及R^2形成如請求項1之伸烷基橋使得R^1R^2N-形成選自氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-氮呼、2,3,6,7-四氫-1H-氮呼、哌嗪之基團，其中游離亞胺官能團係經R^{13}、哌啶-4-酮、嗎啉及硫代嗎啉取代，

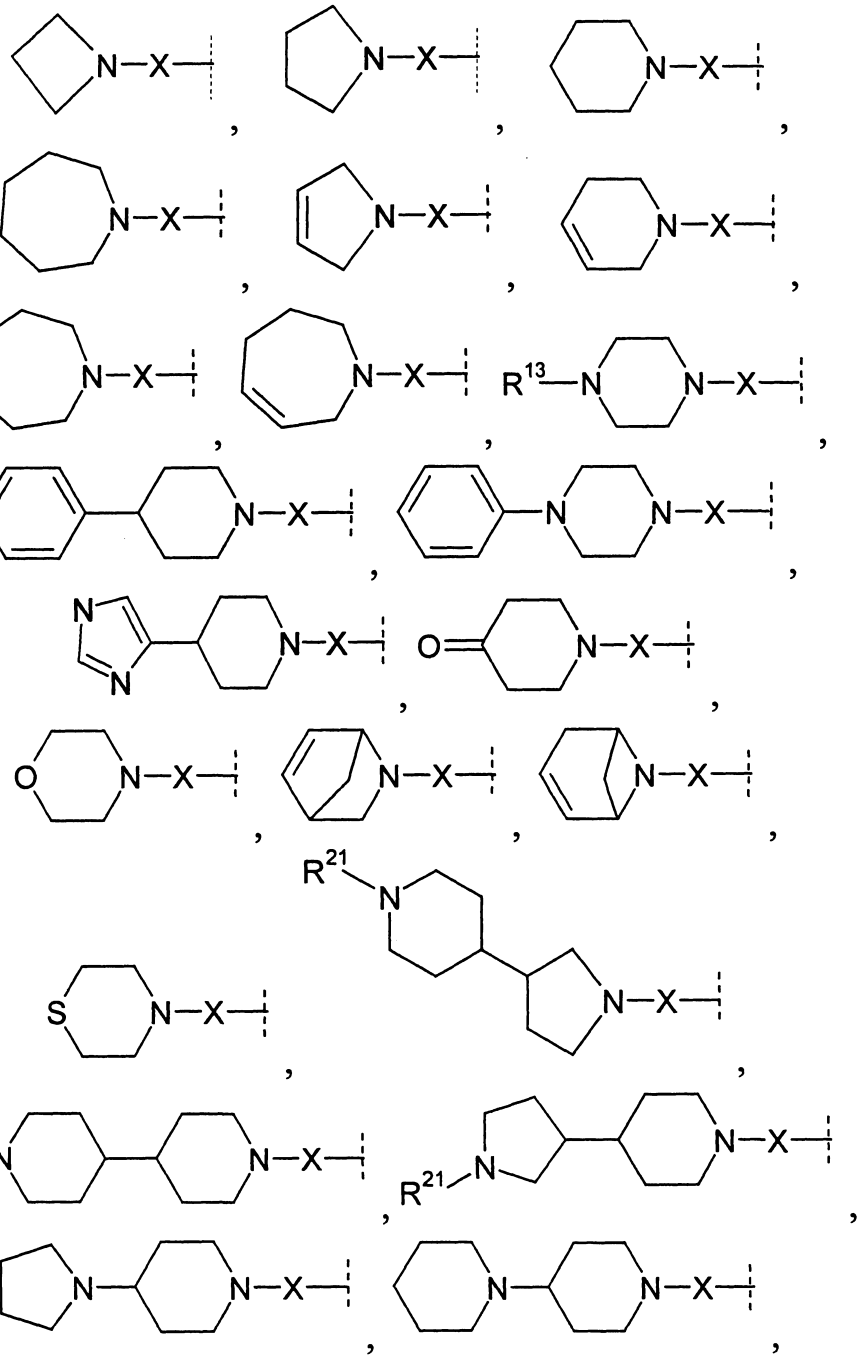
同時根據請求項1，一或多個H原子可經R^{14}置換，及/或伸烷基橋可經一或兩個相同或不同的碳環基或雜環基Cy以請求項1中所述之方式取代，

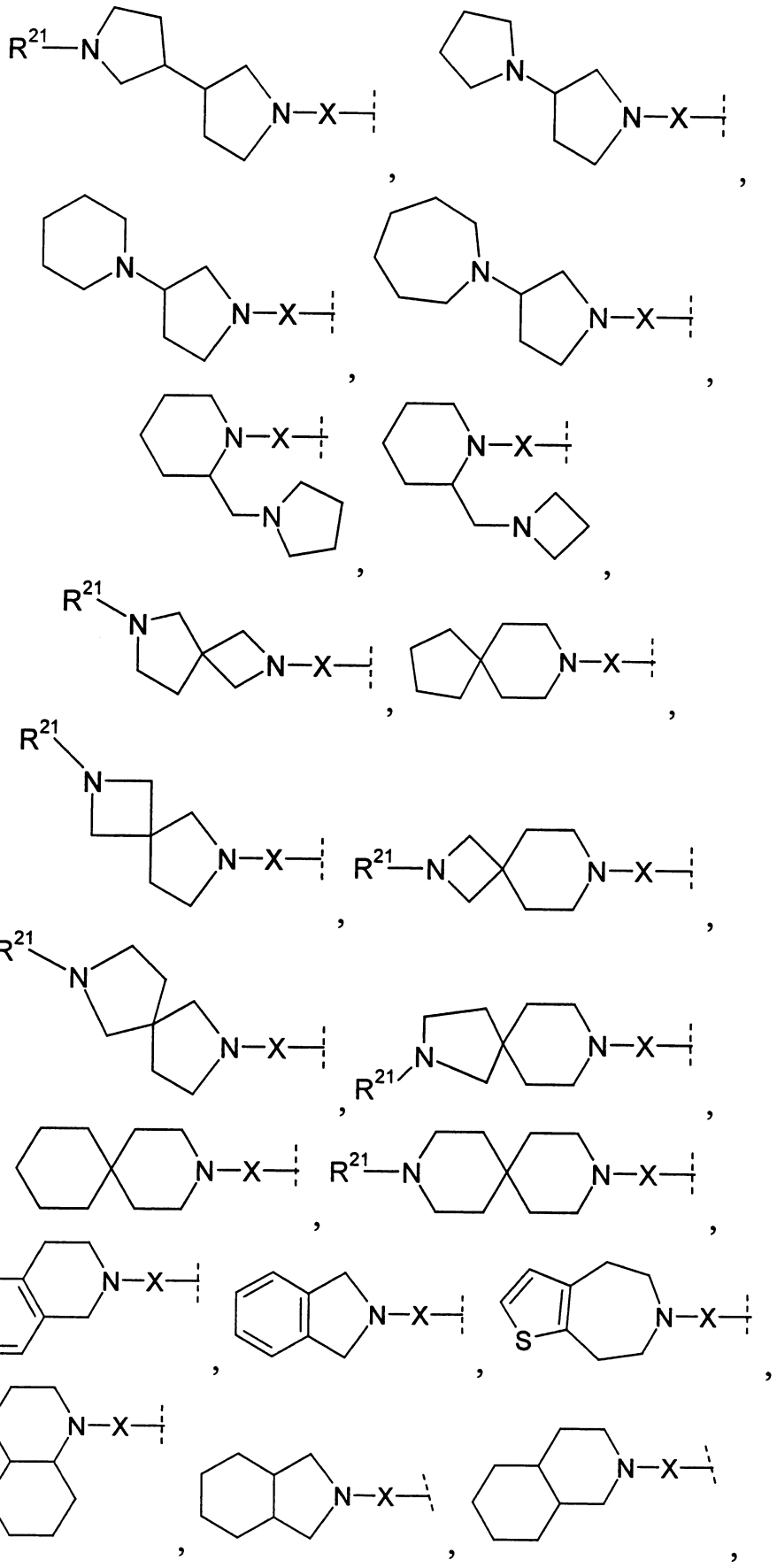
同時R^{13}、R^{14}及Cy係如請求項1中所述定義。

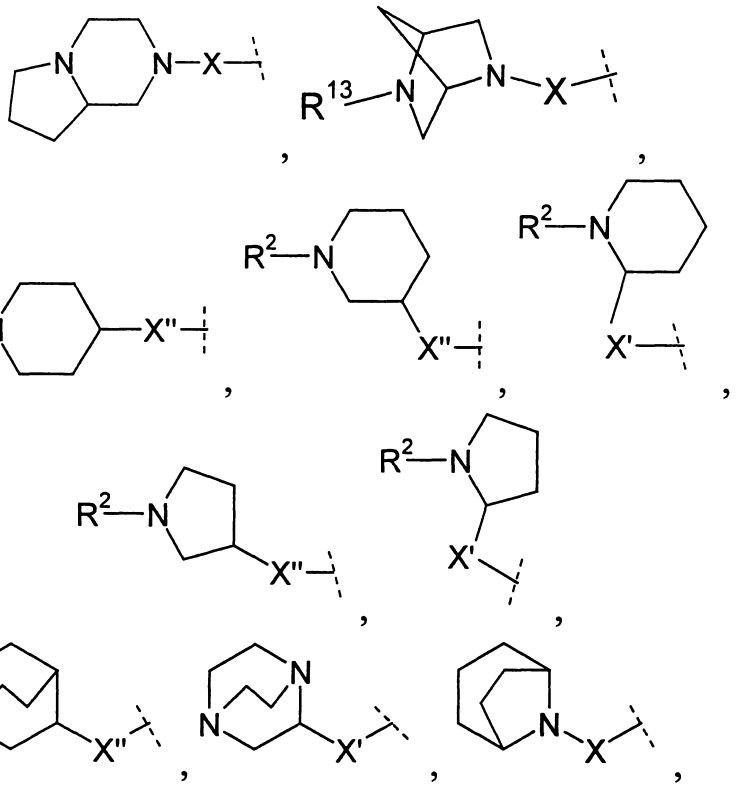
4. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為該基團：



係定義如根據該等下列部分式之一種







其中基團R^1R^2N-所形成之雜環的一或多個H原子可經R^{14}置換，且連接至基團R^1R^2N-所形成之雜環上的環可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，且

X'、X''各自獨立表示單鍵或C_{1-3}-伸烷基，且

在基團Y係經由C原子鍵接至X'或X''上的情況下，則X'、X''亦可表示-C_{1-3}-伸烷基-O-、-C_{1-3}-伸烷基-NH-或-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)-，且

X''亦額外表示-O-C_{1-3}-伸烷基、-NH-C_{1-3}-伸烷基或-N(C_{1-3}-烷基)-C_{1-3}-伸烷基，且

在基團Y係經由C原子鍵接至X''上，則X''亦表示-NH-、-N(C_{1-3}-烷基)-或-O-，

同時在上文賦予X'、X''之含義中，在各狀況下C原子可經R^{10}取代，較佳經羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷

基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及/或C_{1-4}-烷氧基取代，及/或各狀況下一或兩個C原子可經一或兩個相同或不同的選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基之取代基取代，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，且

在X'、X''中，在各狀況下一或多個C原子可各自獨立經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代，且

其中R^2、R^{10}、R^{13}、R^{14}、R^{20}、R^{21}及X具有請求項1中所賦予之含義。

5. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為：

X表示不具支鏈支C_{1-4}-伸烷基橋，且

在基團Y係經由C原子鍵接至X上的情況下，則X亦表示-CH_2-CH=CH-、-CH_2-C≡C-、C_{2-4}-伸烷氧基或C_{2-4}-伸烷基-NR^4-，

同時橋X可連接至R^1上，包括連接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，且

橋X可額外連接至R^2上，包括連接至R^2及X上之N原子從而形成雜環基，且

在X中，C原子可經R^{10}取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可經一或兩個相同或不同的選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-

環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基之取代基取代，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起以形成碳環系統，且在上述基團及基中，一或多個C原子可經F單或多取代及/或一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代且

R^1、R^2、R^4及R^{10}係如請求項1中所定義。

6. 如請求項5之β-酮醯胺化合物，其特徵為：X表示-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-或-CH_2-CH=CH-CH_2-，且

在基團Y係經由C原子鍵接至X上，則X亦表示-CH_2-CH=CH-、-CH_2-C≡C-、-CH_2-CH_2-O-、-CH_2-CH_2-CH_2-O-、-CH_2-CH_2-NR^4-或-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-，同時橋X可連接至R^1上，包括連接至R^1及X上之N原子從而形成雜環基，且

在X中，C原子可經R^{10}取代，較佳經羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及/或C_{1-4}-烷氧基取代，及/或一或兩個C原子可各自獨立經一或兩個相同或不同的C_{1-4}-烷基取代，同時兩個烷基可接合在一起以形成碳環系統，且

在各狀況下一或多個C原子可經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可各自獨立經Cl或Br單取代，且

R^1、R^4及R^{10}具有請求項1中所賦予之含義之一。

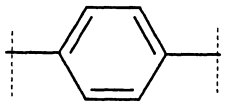
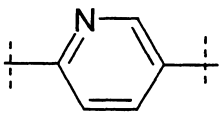
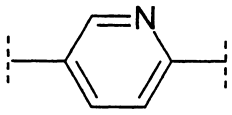
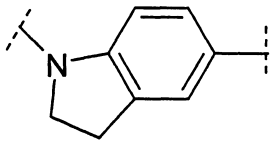
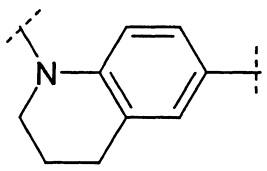
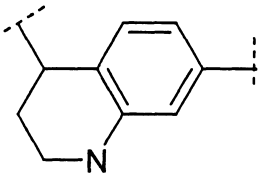
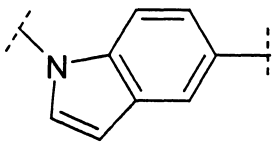
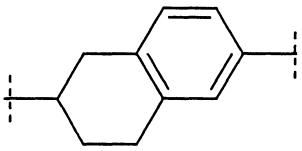
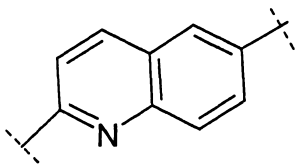
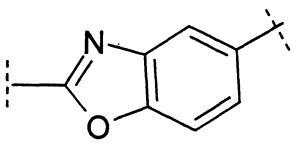
7. 如請求項1、2或3中任一項之β-醯胺酮醯胺化合物，其特徵為：基團Y係選自下列二價環基：苯基、吡啶基、萘基、四氫萘基、吲哚基、二氫吲哚基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫-異喹啉基

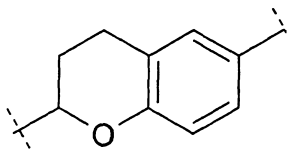
及苯幷噁唑啉基，

同時上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，在苯基狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或在一或多個N原子上可經R^{21}取代，

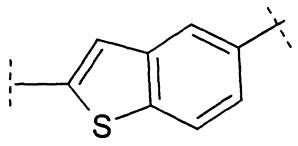
R^1可如請求項1所說明連接至Y上及/或X可連接至Y上，且X、R^1、R^{20}及R^{21}具有請求項1中所賦予之含義。

8. 如請求項7之β-酮醯胺化合物，其特徵為基團Y係選自下列二價環基：

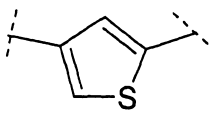

，

，

，

，

，

，

，

，

，

，



，



，



，

同時上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且在苯基狀況下亦可額外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R^{21}取代，其中R^{20}及R^{21}係如請求項1中所定義。

9. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為：

基團A表示苯基、吡啶基或萘基，

同時上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，且

R^{20}及R^{21}可具有請求項1中所賦予之含義。

10. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為b具有值0。

11. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為b具有值1且B具有選自苯基、呋喃基、噻吩基及吡啶基之含義，

同時上述環基可在一或多個C原子上經R^{20}單或多取代，且在苯環狀況下亦可額外經硝基單取代，且

R^{20}具有請求項1中所賦予之含義。

12. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為

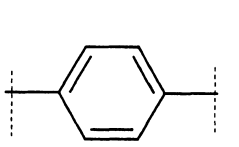
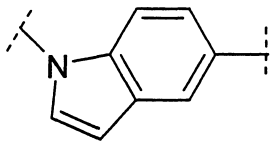
Z表示單鍵或$-CH_2-CH_2-$。

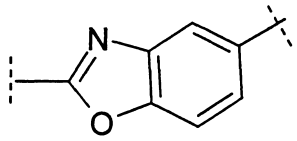
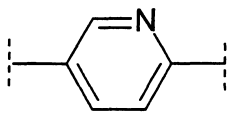
13. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為

R^3表示H或甲基。

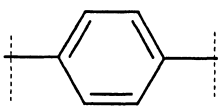
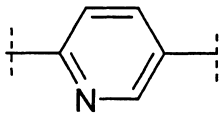
14. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為：

Y表示


，

或


，

，

A表示


或


B表示苯基，

同時上文所述的與Y、A及B相關之該等環基可各自獨立在一或多個C原子上經相同或不同之R^{20}單或多取代，且在苯基狀況下亦可額外經硝基單取代，且

b具有值0或1。

15. 如請求項14之β-酮醯胺化合物，其特徵為：

R^1、R^2係如請求項2或3中所定義，

X係如請求項5中所定義。

16. 如請求項1、2或3中任一項之β-酮醯胺化合物，其特徵為：

R^{20}表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基

-C_{1-4}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有賦予R^{22}之含義之一，且

R^{22}表示C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷基羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基胺基-、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、C_{1-4}-烷基-羰基-胺基、羥基-C_{1-3}-烷基胺基羰基、胺基羰基胺基或C_{1-4}-烷基胺基羰基-胺基，

同時在R^{20}及R^{22}提供之定義中，在各狀況下一或多個C原子可額外經F單或多取代及/或在各狀況下一或兩個C原子可額外各自獨立經Cl或Br單取代。

17. 一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物之生理學上可接受之鹽。

18. 一種組合物，其含有視情況混與一或多種生理學上可接受賦形劑之至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽。

19. 一種醫藥組合物，其含有視情況混與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑之至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽。

20. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製造用於影響哺乳動物之飲食行為的藥物。

21. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合

物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製造用於減輕哺乳動物體重及/或預防體重增加之藥物。

22. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備具有MCH受體拮抗活性的醫藥組合物。

23. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備適於預防及/或治療由MCH所引起或者與MCH有因果關聯之症狀及/或疾病的醫藥組合物。

24. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備適於預防及/或治療代謝失調症及/或飲食失調症的醫藥組合物，特別是肥胖症、貪食症、神經性貪食症、惡病質、厭食症、神經性厭食症及暴食症。

25. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備適於預防及/或治療與肥胖症相關之疾病及/或失調症之醫藥組合物，該等疾病及/或失調症尤其為：糖尿病，特別為II型糖尿病；糖尿病併發症，包括糖尿病性視網膜病、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病；抗胰島素症；葡萄糖耐受性異常；腦出血；心臟功能不足；心血管疾病，尤其為動脈硬化及高血壓；關節炎及膝關節炎。

26. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備適於預防

及/或治療高血脂、蜂窩組織炎、脂肪堆積、惡性肥大細胞增多症、全身性肥大細胞增多症、情緒失調症、情感失調症、抑鬱症、焦慮症、睡眠失調症、生殖失調症、性功能失調症、記憶失調症、癲癇症、各種癡呆形式及荷爾蒙失調之醫藥組合物。

27. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備適於預防及/或治療諸如尿失禁、尿頻、尿急、夜尿症及遺尿之排尿失調症的醫藥組合物。

28. 一種至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽之用途，其係用以製備適於預防及/或治療依賴性及/或戒斷症狀之醫藥組合物。

29. 一種製備如請求項18至28中一或多項之組合物或醫藥組合物之方法，其特徵為：以非化學方法將至少一種如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽併入於一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

30. 一種醫藥組合物，其含有

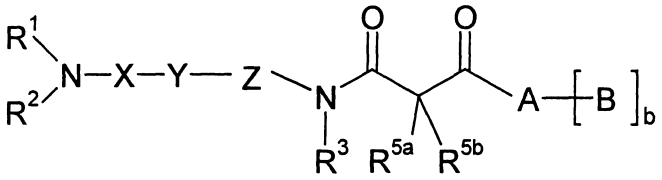
第一活性物質，其係選自如請求項1至16中一或多項之β-酮醯胺化合物及/或如請求項17之鹽，及

第二活性物質，其係選自由下列各物組成之群：治療糖尿病之活性物質、治療糖尿病併發症之活性物質、較佳不同於MCH拮抗劑的治療肥胖症之活性物質、治療高血壓之活性物質、治療包括動脈硬化之血脂異常或高血脂之活性物質、治療關節炎之活性物質、治療焦慮狀態之

活性物質及治療抑鬱症之活性物質，

視情況混與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

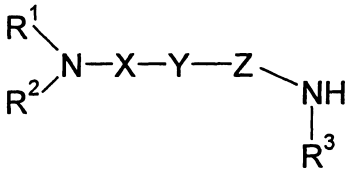
31. 一種方法，其係用以製備式I之β-酮醯胺化合物，



I

其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2、R^3、R^{5a}及R^{5b}係如請求項1中所定義，

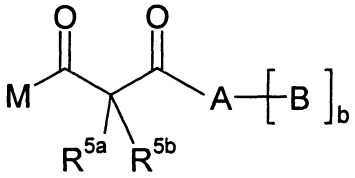
其中係在溶劑或溶劑混合物中於至少一種鹼存在下，使式A1之胺化合物



A1

其中X、Y、Z、R^1、R^2及R^3係如上文所定義，

與式A2之羧酸化合物或羧酸衍生物



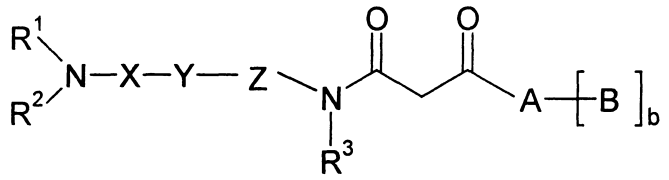
A2

其中A、B、b、R^{5a}及R^{5b}係如上文所定義，

且基團M表示OH、Cl、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基或C_{1-6}-烷基-COO-，

發生反應。

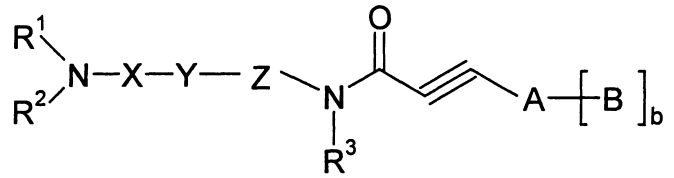
32. 一種方法，其係製備式I之β-酮醯胺化合物，



I

其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2及R^3係如請求項1中所定義，

其中係在溶劑或溶劑混合物中及視情況於活化親核體存在下，藉由添加酸或鹼來水解式B1之丙炔酸醯胺化合物，



B1

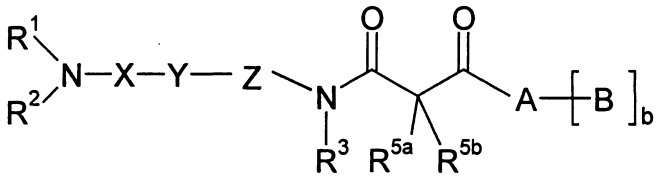
其中A、B、b、X、Y、Z、R^1、R^2及R^3係如上文所定義。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I